

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931-1932 N° 27

La VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE
PAR
l'ANATOXINE de RAMON dans l'ENFANCE

APERÇU d'ENSEMBLE sur l'ÉTAT ACTUEL de la QUESTION ;
son UTILISATION, à l'HOPITAL RENÉE SABRAN, de GIENS

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

e^t soutenue publiquement le 12 Novembre 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Aimée Zoé ROUGIER

Interne des Hôpitaux

Diplômée de Bactériologie

Préparateur à la Faculté

Prix Vidal

Née le 23 Novembre 1904 à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

LA VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE
PAR
L'ANATOXINE DE RAMON DANS L'ENFANCE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931-1932 N° 27

La VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE
PAR
l'ANATOXINE de RAMON dans l'ENFANCE

APERÇU d'ENSEMBLE sur l'ÉTAT ACTUEL de la QUESTION;
son UTILISATION, à l'HOPITAL RENÉE SABRAN, de GIENS

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 12 Novembre 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Aimée Zoé ROUGIER

Interne des Hôpitaux

Diplômée de Bactériologie

Préparateur à la Faculté

Prix Vidal

Née le 23 Novembre 1904 à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. GAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL, VALLAS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
	PAVIOT
Cliniques chirurgicales	TIXIER
	BERARD
Clinique obstétricale et Accouchements	VORON
Clinique ophtalmologique	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants	MOURIQUAND
Clinique des maladies des femmes	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	COLLET
Clinique des maladies des voies urinaires	GAYET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	NOVE-JOSSERAND
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	COURMONT
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	CLUZET
Chimie biologique et médicale	FLORENCE
Chimie organique et Toxicologie	MOREL
Matière médicale et Botanique	MANCEAU
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART
Anatomie	LATARJET
Histologie	POLICARD
Physiologie	DOYON
Pathologie externe	LERICHE
Pathologie interne	FROMENT
Pathologie et Thérapeutique générales	CADE
Anatomie pathologique	FAVRE
Chirurgie opératoire	PATEL
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	ARLOING (F.)
Médecine légale	Etienne MARTIN
Hygiène	X.
Thérapeutique	SAVY
Pharmacie et Pharmacologie	LEULIER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie M. CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (jeun)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	NOEL	ROCHET (Ph.)	CHAMBON
ROCHAIX	DUMAS	WERTHEIMER	CIBERT
RHENTER	DUFOURT	GATE	EPARVIER
MAZEL	DEVIC	BERNHEIM	GUILLEMINET
SANTY	GABRIELLE	DECHAUME	MORENAS
CHALIER (André)	MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	BERATTU (Ch.)
CHALIER (Joseph)			

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOURIQUAND, président : FROMENT, assesseur ;

CHALIER J. et DEVIC, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PÈRE

Il a toujours regardé avec bienveillance ma vie d'étudiante et l'a entourée de son dévouement. Je lui exprime ici ma très respectueuse affection.

A MA MÈRE

Hier, esprit bienfaisant qui, par les prodiges de son amour maternel, maintes fois, m'a rendue à la vie, elle est, aujourd'hui, l'amie la plus vraie, toute à son dévouement, elle sera, demain, la collaboratrice sûre et avisée. Souffle inspirateur de cette vocation médicale, son rayonnement éclairera toujours ma carrière et l'imprègnera de sa beauté morale. Mon amour filial ne sera jamais assez ardent pour lui exprimer la tendre reconnaissance qui m'émeut. Puisse l'avenir me réserver la joie de causer son bonheur.

A MA GRANDE AMIE MADAME NORE

Elle aussi orienta ma vie. Soutien de toutes les heures elle ne m'abandonna jamais. Ses conseils lumineux, son enthousiasme, son expérience, sont pour moi les plus féconds des stimulants.

Je dépose à ses pieds ma respectueuse affection et un éternel dévouement.

A TOUS MES PARENTS

AUX MÉDECINS DE MA FAMILLE

A MES CHERS CAMARADES

A TOUS MES AMIS

A NOTRE JUGE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MOURIQUAND

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Nous avons toujours admiré ses beaux travaux, nous considérant comme une de ses obscures disciples. Il nous fait le grand honneur d'être assez bon pour présider notre thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE CHER MAÎTRE, MONSIEUR LE DOCTEUR M. PEHU

Médecin des Hôpitaux

Lorsque nous étions jeune interne, il a bien voulu guider nos pas hésitants le long des sentiers qui parcourent le grand domaine de la Pédiatrie. Pussions-nous longtemps encore graviter dans l'atmosphère de rayonnante bonté qui est la sienne. Son enseignement de haute valeur nous fut précieux dans la rédaction de ce travail. Notre affectueuse reconnaissance lui est acquise à jamais.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FROMENT

Professeur de Pathologie Interne

Le langage intérieur et l'inexprimé sont maintenant pour lui, sans secrets... Jeune « hypo » son service nous séduit. Le semestre neurologique au cours duquel nous avons eu l'heur d'être l'interne du Maître si captivant, nous laisse incapable d'écrire ici notre pensée. Elle est tout admiration et toute gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CHALIER

Médecin des Hôpitaux

Il ne nous connaissait pas. Il nous a accueillie avec la plus grande bienveillance. Ses avis éclairés, son expérience de chercheur, furent indispensables pour la rédaction de notre thèse qui voudrait être digne du Maître qu'il est pour nous. Il accepte d'être l'un de nos Juges; il peut être assuré que nous sommes confondue de reconnaissance envers lui.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. DEVIC

Médecin des Hôpitaux

Depuis de longues années déjà, nous avons, à chaque tournant de l'existence, eu le bonheur de le considérer comme notre soutien moral. Son enseignement érudit et clair, sa bonté inépuisable et toujours souriante nous incitent à le considérer comme le plus précieux des amis. Ces pages ne sont qu'un faible écho de notre gratitude affectueuse et de nos sentiments tout dévoués.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. GALLAVARDIN

Médecin Honoraire des Hôpitaux

Un an passé dans sa si belle ambiance nous a marquée pour toujours. Nous tenons à exprimer au Maître sans pareil notre très respectueuse admiration et notre gratitude sans bornes.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. VILLARD

Professeur de Clinique Gynécologique

Il nous a fait le grand honneur d'accepter notre très modeste collaboration. Qu'il veuille bien trouver ici les marques de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PATEL

Professeur de Chirurgie Opératoire

Il fut notre premier Maître et nous initia à la chirurgie. De trois séjours dans son service nous ne rapportons qu'un regret, celui de n'être plus aujourd'hui sa collaboratrice. Notre dévouement respectueux n'est qu'un bien faible gage de reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. BERTOYE

Médecin des Hôpitaux

Sa bonté n'a d'égale que son érudition. Nous lui devons beaucoup. Puisse un jour notre modeste collaboration lui être quelque peu utile. Qu'il lise ici notre gratitude la plus profonde, la plus dévouée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. PALIARD

Médecin des Hôpitaux

Maître attrayant, médecin hors de pair, il est pour nous un véritable ami. Nous tenons à lui exprimer, bien faiblement, ici, notre reconnaissance la plus affectueuse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. RAMON

de l'Institut Pasteur

Il fut pour nous un Maître qui nous combla de ses lumières dans la rédaction de ce très modeste travail. Qu'il veuille bien agréer l'expression de notre vénération et nos remerciements les plus vifs. °

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX
MONSIEUR LE DOCTEUR TAVERNIER.
MONSIEUR LE PROFESSEUR PATEL.
MONSIEUR LE PROFESSEUR FROMENT.
MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVRE.
MONSIEUR LE DOCTEUR MOLIN.

Externat, 1925 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PATEL.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LANNOIS.
MONSIEUR LE DOCTEUR GOYET.
MONSIEUR LE DOCTEUR BERIEL.

Internat, 1927 :

MONSIEUR LE DOCTEUR GALLAVARDIN.
MONSIEUR LE DOCTEUR TAVERNIER.
MONSIEUR LE DOCTEUR GARIN.
MONSIEUR LE DOCTEUR MOLIN.
MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARD.
MONSIEUR LE PROFESSEUR FROMENT.
MONSIEUR LE PROFESSEUR GARIN.
MONSIEUR LE DOCTEUR BOUCHUT.

LA VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE
PAR
L'ANATOXINE DE RAMON DANS L'ENFANCE

CHAPITRE PREMIER

Rappel des étapes successives
dans l'histoire, de la morbidité diphtérique
avant l'anatoxine

« Nous nous trouvons devant la diphtérie, dans la situation où se trouvaient nos pères devant la variole. Ils connaissaient merveilleusement cette terrible maladie..., mais ils n'en restaient pas moins impuissants, devant elle, sans pouvoir arrêter, ni même limiter ses ravages. Et puis, un jour, JENNER est venu qui a découvert la vaccine. Peut-être, serons-nous, peut-être, nos descendants seront-ils, témoins d'une découverte analogue ».

CADET DE GASSICOURT
(1887)

Avant 1895.

Aussi vieille que l'humanité, la « diphtérie » de BRETONNEAU, appelée « diphtérie », par TROUSSEAU, qui lui rattachait légitimement le croup, restait invaincue, de plus en plus puissante devant la faiblesse des thérapeutiques humaines.

CADET DE GASSICOURT déplorait l'inégalité de la lutte, mais prévoyait la découverte d'un vaccin.

Cette prophétie est aujourd'hui réalisée ; la lutte est sortie du néant, parcourant deux étapes, plus fructueuses l'une que l'autre, celle de la sérothérapie seule, puis celle de la vaccination antidiphtérique.

En 1884, KLEBS, puis LOEFFLER, découvrent le bacille diphtérique; ROUX et YERSIN, sa toxine spécifique en 1888 ; MARTIN précise la condition de production de cette toxine, dans les cultures; BEHRING et KITASATO découvrent les propriétés curatives du sérum des animaux vaccinés et, le 25 décembre 1891, BEHRING l'administre, pour la première fois, à un enfant. Puis ROUX et YERSIN, dans les services de SEVESTRE, MARFAN, avec MARTIN et CAILLOU, ayant obtenu des résultats favorables, les rapportent au Congrès de Budapest, en 1894.

1895-1923.

I. — La sérothérapie

Dès l'application de la *sérothérapie*, le pronostic de la diphtérie se modifie d'une façon étonnante: de 30 à 60 %, la mortalité passe à 5 ou 10 %, dès 1895, dans les différents pays de l'Europe. On ne saurait assez haut proclamer les bienfaits de la sérothérapie bien appliquée, mais elle n'a que trop faiblement atteint la morbidité diphtérique.

Toujours elle ravage le monde entier. Aux Etats-

Unis, au Canada, en Allemagne, en Angleterre, en France, les divers auteurs regrettent que le sérum de Roux n'ait pas eu l'influence espérée. L'appel tardif du médecin, les faibles doses utilisées trop tardivement sont la cause de cet échec apparent. « Frapper vite, fort et longtemps », suivant la saisissante formule du Professeur LEREBoullet, enraye la maladie, mais ne la prévient point. NETTER a préconisé la séro-prévention, utilisée aujourd'hui avec succès dans les cas de contagion imminente, mais l'immunité antitoxique passive, ainsi conférée, est éphémère, s'éteint en 23 à 32 jours, et des réinjections ne sont pas sans danger.

Il faut donc trouver un autre moyen prophylactique, le retour périodique d'épidémies se produisant toujours. En 1929, en effet, STOELTZNER et d'autres auteurs font le bilan des épidémies signalées. De l'Amérique à Budapest déferle une grande vague que GOLDSTEIN se plaît à considérer comme le prélude d'une épidémie redoutable par la séro-résistance de son agent producteur, et par la malignité des infections associées ; 1930 confirme cette prévision.

Et, pourtant, d'autres méthodes prophylactiques ont été extraordinairement fécondes, telle la recherche et l'isolement des porteurs de germes sains. Entrevue par TROUSSEAU et PETER, précisée par MARX, ROMER et surtout SCHICK, à qui nous devons une cuti-réaction spécifique, elle constitue un précieux agent de protection.

Mais, seuls, ces moyens sont encore insuffisants

pour protéger l'organisme humain contre la toxoinfection redoutable. Il faut chercher encore.

RAMON, disait récemment encore, « abaisser la mortalité, c'est sans doute un beau résultat à porter « à l'actif de la sérothérapie, mais il faut pouvoir « atteindre la morbidité... au lieu de chercher à éviter la contagion aux individus, il faut les mettre, « eux-mêmes, en état de résister à l'infection, et cela, « non pas pendant quelques jours seulement, mais « pendant une période aussi longue que possible ».

Des vaccins sont nés, de qualités essentiellement différentes :

Les vaccins antidiphtériques divers, sur lesquels nous passerons rapidement;

L'anatoxine, que nous nous proposons d'étudier.

II. — *Les vaccins antidiphtériques divers*

FRAENKEL, en 1870, puis DE POTTER, ont pu pratiquer l'immunisation des animaux par la toxine diphtérique pure chauffée. ROUX et MARTIN essaient d'atténuer sa toxicité, de même que BEHRING, ANDERSON, par des moyens chimiques. DZERJGOWSKI, BLUMENAU, BOLDIREFF, OPITZ, BIEBER, BAUER atténuent le pouvoir de la toxine en l'inoculant à petite dose. En 1912, PÉTRUSCHKI, en 1920, WOOD, FRAZER, BÖHME et RIEBOLD utilisent des bacilles diphtériques tués, ou rendus atoxiques, ou de souche peu virulente.

Mais on jouait avec le feu. Ce n'est qu'avec les travaux de BEHRING que commence l'étude méthodique

de l'immunisation humaine. Il eut l'idée d'utiliser chez l'homme, un mélange de toxine et d'antitoxine, contenant un léger excès de toxine, « une pointe de toxine », suivant l'expression de LAVERGNE. En 1892, BEHRING et WERNICKE, en 1895, BABÈS, l'utilisaient déjà chez l'animal.

En 1903, SMITH, en 1905, PARK confirment ces résultats, que BEHRING annonce au Congrès international de médecine de Weisbaden, en 1903. Sa méthode est reconnue comme compliquée et inutilisable en grand, en raison du réveil possible de la toxine, qui pouvait toujours redevenir menaçante.

En 1914, deux auteurs américains, PARK et ZINGHER, proposent un autre vaccin, mélange un peu plus faible que celui de BEHRING, et un peu moins dangereux, mais l'immunité est longue à obtenir et des accidents sont survenus.

Redoutant la toxicité des mélanges sous-neutralisés que nous venons de mentionner, BLUM et BIEBER ont préconisé des mélanges strictement neutres ou légèrement surneutralisés, utilisés par LOEWENSTEIN et BUSSON, et surtout par RENAULT et LÉVY, en France. En 1922, ces derniers auteurs ont essayé la vaccination en grand, avec un mélange fortement surneutralisé, mais l'instabilité de ce produit est encore dangereuse ; des morts sont à déplorer en 1923. Malgré l'intérêt que présentait ce procédé, on est obligé de l'abandonner.

CHAPITRE II

L'Anatoxine 1923-1931

I. — *Sa genèse.*

Tel était, en 1923, l'état du problème demeuré en suspens. Par une voie détournée la solution arrivait cependant, et voici les étapes qu'elle eut à franchir.

NICOLLE, de Paris, signale un phénomène curieux, la *floculation* des mélanges d'antigène et d'anticorps. Il fit, en 1920, quatre communications à l'Institut Pasteur sur ce sujet, en collaboration avec M^{me} CESARI et DEBAINS. En 1923, RAMON reprend la question du point de vue de la toxine et de l'antitoxine diphtériques. Il constate la flocculation et il peut préciser que, pour des toxines fraîches, la flocculation survient d'abord dans les tubes à essai, où toxine et antitoxine se neutralisent exactement (MUFFANG). On dispose ainsi d'une méthode simple et sûre permettant d'apprécier la toxicité des toxines fraîches. Mais, si l'on suit la puissance toxique et le pouvoir flocculant d'un

bouillon de culture diphtérique, on constate que les deux courbes, exactement superposables jusqu'au 8^e jour, divergent à ce moment, le pouvoir toxique baissant insensiblement à la glacière, rapidement à l'étuve, tandis que le pouvoir flocculant reste sensiblement identique à lui-même. Quant au pouvoir antigène, propriété si intéressante de la toxine diphtérique, tombe-t-il comme le pouvoir toxique ? Reste-t-il stable comme le pouvoir flocculant ? C'est cette dernière éventualité qui se réalise ; des chevaux s'immunisent aussi bien qu'avec des injections de toxine fraîche. Serait-il donc possible de préparer une toxine diphtérique devenue complètement atoxique ? RAMON va trouver sur sa table de laboratoire, le neutralisant de la toxine diphtérique, depuis si longtemps cherché.

En effet, ROUX et VAILLARD, dès 1892, employaient la liqueur de GRAM pour enlever, au poison tétanique, sa toxicité ; A. CALMETE, en 1895, se servait de l'hypochlorite de chaux, des venins ; BEHRING, du trichlorure d'iode, des sels d'or ; BUCKARD, en 1895, GLENNY, en 1904, s'efforcent d'atténuer ainsi les toxines. En 1907, H. VINCENT montrait les propriétés neutralisantes de la bile et de ses constituants, taurocholate, glychocolate de soude, oléopalmitate de soude, cholestérine et lécithine, sur la toxicité de la toxine tétanique. Les savons, à un taux même très faible, ont une propriété antitoxique, alors que leur pouvoir toxigène est conservé ; VINCENT appela cryptotoxines les toxalbumines neutralisées par les savons. L'iode, le lugol étaient employés jadis, par BEHRING et BABÈS, comme neutralisants.

Or, en 1909, LÆWENSTEIN avait remarqué l'action neutralisante du formol sur la toxine tétanique, qui laissait intact son pouvoir toxigène. ANDERSON, en 1907 déjà, notait le même phénomène sur la toxine diphtérique. En 1921, GLENNY et HOPKINS notaient le pouvoir antigène élevé de la toxine diphtérique additionnée de 0,1 % de formol, et abandonnée 4 semaines à 37 degrés. En 1922, COSTE signalait les heureux effets du formol dans la préparation des vaccins microbiens. En 1923, GLENNY et HOPKINS essayèrent de préparer un vaccin constitué de toxine modifiée par le formol ou « toxoïde » et d'antitoxine.

Mais à RAMON revient le mérite d'avoir démontré définitivement l'action très spéciale de la formaldéhyde sur la toxine diphtérique. Ayant l'habitude d'ajouter, à la toxine diphtérique en usage, une petite quantité de formol (1 p. 2.000 de la solution du commerce à 40 %) pour éviter les contaminations accidentelles au cours des opérations de titrage, RAMON constata que le pouvoir flocculant d'une toxine ainsi formolée n'était nullement modifié, alors que son pouvoir toxique diminuait graduellement et assez vite, *surtout si la température du laboratoire était un peu élevée*. En précisant, au moyen de la flocculation, les effets de cette atténuation par le formolage et la chaleur, RAMON fut conduit à augmenter la proportion du formol jusqu'à 3 et 4 p. 1.000 et la température jusqu'à 40 ou 42°. Dans ces conditions, en partant d'une toxine capable de tuer à la dose de 1/800^e de centimètre cube un cobaye de 300 grammes en 4 jours, il obtint, en un mois environ, un produit capable de

floculer en présence de la même quantité d'antitoxine, que la toxine originelle, mais qui ne provoque plus, chez le cobaye, ni signes locaux, ni signes généraux d'intoxication diphtérique, même injectée à la dose énorme de 10 *centimètres cubes*.

Cette modification non toxique, mais antigénique de la toxine diphtérique, est ainsi obtenue couramment à l'heure actuelle, après un mois du traitement par formolage et chauffage. Elle est expérimentalement immunisante, outre son innocuité : les cobayes, qui ont si bien supporté l'injection précédente, demeurent sains si on leur injecte, plusieurs semaines après, des doses plusieurs fois mortelles de toxine diphtérique. Et il s'agit du cobaye, animal sensible entre tous à la toxine diphtérique et chez lequel, réussir une vaccination par les autres mélanges (toxine-antitoxine), constitue une curiosité de laboratoire. Chez le cheval, les mêmes phénomènes se reproduisent, utilisés actuellement en grand pour la production du sérum.

C'est à ce produit nouveau, obtenu par action combinée du formolage et du chauffage sur la toxine, atoxique, mais immunisant, que RAMON a donné le nom d'Anatoxine.

II. — *Ses propriétés biologiques.*

Elles seront exposées ici telles que le Docteur RAMON a bien voulu nous les communiquer après une mise au point toute récente; nous lui exprimons ici nos sentiments de profonde gratitude.

Accueillie d'abord non sans quelque scepticisme, exposée par la suite aux critiques, l'anatoxine s'est progressivement substituée à tous les vaccins antidiphtériques successivement essayés depuis 20 années.

L'anatoxine est définie par un certain nombre de propriétés :

I. — SPÉCIFICITÉ.

Malgré ce que l'on pourrait craindre, l'action combinée du formol et de la chaleur, qui fait disparaître entièrement la nocivité de la toxine diphtérique, les qualités antigènes de l'anatoxine persistent intactes. L'anatoxine se révèle aussi spécifique dans son pouvoir flocculant, dans son pouvoir saturant vis-à-vis de l'antitoxine, que la toxine elle-même.

L'affinité spécifique de l'anatoxine pour l'antitoxine est au moins aussi grande, sinon plus, que celle de la toxine ; nous en aurons la preuve en étudiant cette propriété bien spéciale de l'anatoxine : son pouvoir dissociant.

Elle provoque, *in vivo*, l'immunité et la production d'antitoxine spécifique qui vient, dans ce cas, d'un antigène dépourvu de toxicité, et pourtant l'antitoxine ainsi créée neutralise la toxine diphtérique la plus active, aussi bien que l'antitoxine issue de la toxine elle-même. (Chez le cheval, l'anatoxine se montre équivalente à la toxine pour la production du sérum.)

Ainsi s'affirme, dans toutes ses propriétés, la spécificité absolue de l'anatoxine.

II. — VALEUR INTRINSÈQUE ET POUVOIR FLOCCULANT.

L'anatoxine n'est pas qu'une toxine simplement modifiée par le formol. Elle ne représenterait qu'un progrès relatif dans la préparation des antigènes si elle n'était qu'un bouillon diphtérique dont la toxicité serait plus ou moins abolie sans que l'on se soit préoccupé de certaines autres propriétés intéressantes de la toxine.

En effet, l'anatoxine *flocule* en présence de l'antigène. La mesure de ce pouvoir de floculation est aussi celle de son pouvoir de saturer la toxine *in vitro*, et de déterminer, *in vivo*, l'immunité spécifique. Nous venons de signaler les expériences sur les cobayes qui, chose remarquable, s'immunisent enfin. Quant au sérum des chevaux immunisés, il possède jusqu'à 250 unités antitoxiques d'EHRlich par cm³. RAMON utilise ce sérum comme celui des animaux injectés avec la toxine, mais, alors qu'il fallait 3 mois environ pour rendre les chevaux bons producteurs de sérum, avec la toxine, l'anatoxine produit le même résultat en 1 mois, fatigue moins les sujets, est plus économique. Elle peut s'associer à l'injection de toxine.

Elle se présente donc comme un corps nouveau.

Or l'expérimentation chez l'animal a une valeur de comparaison, mais elle est dépassée de très loin par la floculation qui permet de fixer exactement la valeur antigène intrinsèque absolue de chaque échantillon d'anatoxine.

Véritable index du pouvoir immunisant de l'ana-

toxine, la floculation permet d'estimer avec une précision remarquable sa valeur comme producteur d'immunité chez l'enfant (RAMON, GLENNY, SCHMIDT, de Copenhague ; MADSEN, etc...).

III. — POUVOIR DISSOCIANT. SA RELATION DIRECTE AVEC LE POUVOIR FLOCULANT.

L'anatoxine, ajoutée à un mélange neutre de toxine et d'antitoxine spécifique, dissocie le mélange et, s'unissant à l'antitoxine, libère une portion plus ou moins importante de toxine. Le complexe toxine + antitoxine + anatoxine se montre toxique pour le cobaye, quel que soit l'échantillon d'anatoxine employé (HENSEVAL et NÉLIS, MADSEN, SCHMIDT, RAMON).

De nombreux essais ont montré à RAMON la relation directe qui existe entre pouvoir dissociant et pouvoir floculant des divers échantillons d'anatoxine. Des recherches toutes récentes lui ont permis, utilisant le pouvoir dissociant, de récupérer l'anatoxine ; nous aurons l'occasion d'en parler à nouveau.

IV. — STABILITÉ EN GÉNÉRAL ET RÉSISTANCE A LA CHALEUR EN PARTICULIER.

La stabilité *dans le temps* est particulièrement intéressante à retenir, pour l'utilisation pratique de l'anatoxine. Dès 1928, RAMON a pu montrer que l'anatoxine conserve intégralement ses propriétés pendant 5 ans au moins.

Tout récemment encore, des échantillons d'anatoxine, gardés depuis plus de 7 années à la tempé-

rature du laboratoire 18° à 22°, à la chambre froide 1° à 5°, ou à la glacière, ont été examinés: le vaccin antidiphthérique avait conservé, intactes, toutes ses propriétés: innocuité, pouvoir floculant, par exemple (seule la vitesse de floculation était un peu retardée); la valeur antigène intrinsèque, par conséquent l'activité immunisante, restent intactes.

L'anatoxine est relativement plus *résistante au chauffage* que la toxine dont elle dérive. Cette dernière, chauffée une heure à 65-70°, a perdu toute sa nocivité et ne flocule plus, elle n'instaure, chez l'animal, qu'une très faible immunité, à peine décelable.

Or, une anatoxine peut être chauffée à 65-70°, elle conserve intégralement son pouvoir floculant et, par conséquent, sa valeur antigène intrinsèque avec ses pouvoirs immunisant et dissociant. Elle ne commence à être atteinte dans quelques-unes de ses propriétés essentielles qu'à partir de 80°. Les expériences de RAMON lui ont prouvé ceci : « *C'est seulement lorsque toute trace de poison a disparu, que le dérivé de la toxine offre intégralement la résistance au chauffage qui représente bien un des caractères essentiels de ce nouvel antigène qu'est l'anatoxine* ».

La portée pratique de cette propriété est à considérer, car elle permet la tyndallisation du produit.

V. — POUVOIR IMMUNISANT ET PUISSANCE PRODUCTRICE D'ANTITOXINE.

Il était admis, comme un dogme, que la production abondante d'antitoxine exige l'injection aux animaux de toxines fortes. Malgré les expériences de FRAENKEL,

de ROUX et VAILLARD, on admettait qu'un « fondement d'immunité seulement pouvait être créé par les toxoïdes d'EHRlich, les toxones de DREYER et MADSEN. Carl BRUCH, BEHRING croyaient à la nécessité d'un excès de toxine dans les mélanges T. A.

« Ce n'est pas une des moindres propriétés de l'anatoxine, qui ne contient pas de poison et qui est irréversible, que de provoquer une immunité au moins aussi prononcée, avec production d'antitoxine au moins aussi intense que celle que peut réaliser le bouillon diphtérique nocif ». Une large utilisation consacre la valeur de cette propriété.

Ainsi l'antitoxine diphtérique, produite par l'antigène sous sa forme nocive (toxine) ou sous sa forme inoffensive (anatoxine) est « UNE » dans ses propriétés. Seule la valeur des diverses propriétés de l'antitoxine varie :

a) *Avec le pouvoir intrinsèque de l'antigène utilisé (par exemple, les anatoxines de valeur antigène plus ou moins élevée) ;*

b) *Avec certains facteurs appartenant à l'organisme en voie d'immunisation, nous serons aux prises avec eux dans la pratique de la vaccination.*

VI. — IRRÉVERSIBILITÉ, INNOCUITÉ.

Avant de proposer l'anatoxine pour la vaccination de l'homme, RAMON voulut se rendre compte de l'irréversibilité du dérivé inoffensif de la toxine, être sûr que l'anatoxine ne risque pas de redevenir toxique dans l'organisme vivant.

Alors que le complexe toxine-antitoxine est dissociable, malgré tous les agents physiques, chimiques ou biologiques mis en jeu, il a été impossible d'obtenir que l'anatoxine puisse présenter même une infime partie de la nocivité de la toxine dont elle est le dérivé. Cette *stabilité dans l'innocuité* a été confirmée par l'injection de l'anatoxine à des dizaines de milliers d'animaux et à plusieurs millions d'individus.

Or, avant l'utilisation pratique, l'anatoxine est soumise à un triple contrôle systématique, prouvant l'innocuité absolue de toutes les ampoules qui sortent du laboratoire. RAMON a contrôlé ainsi, lui-même, expérimentalement, depuis 7 ans, des milliers de litres d'anatoxine (plus de 7.000), ce qui représente quelques millions d'injections chez l'homme. Et si on a pu observer, sur ce nombre considérable d'injections, une minime proportion de réactions dues en particulier aux protéines spécifiques ou non que peut renfermer le vaccin, aucun accident à allure diphtérique révélateur de la présence du poison n'est survenu.

Rien de commun, par conséquent, entre l'anatoxine et les « toxoïdes » d'EHRlich; c'est un corps nouveau dont les molécules ont été modifiées de fond en comble.

Ainsi, définitivement consacrée en 1923, l'anatoxine a subi une nouvelle évolution au cours des huit années qui ont suivi sa découverte. Si tous ses caractères sont restés absolument incontestés, RAMON a montré que le vaccin antidiphtérique présente des degrés de puissance immunisante. On prépare donc maintenant *des anatoxines*.

III. — *Les anatoxines.*

Le pouvoir d'une anatoxine peut être exprimé en *unités antigéniques* ou *anatoxiques*, représentées par le *nombre d'unités antitoxiques* ou *U. A.*, capables de faire apparaître la *floculation initiale* dans 1 cc. d'anatoxine.

RAMON et NÉLIS ont mis en parallèle, chez l'enfant, des échantillons d'anatoxine de valeur différente.

Les unes, venant d'une toxine très active, préparées par RAMON seul d'abord, puis en collaboration avec L. MARTIN. Le vaccin né de cette toxine titre 12 à 16 U. A., même 20 U. A. et davantage.

Les autres, vaccins utilisés dans le commerce, titrant 4,5 à 7 U. A.

Les réactions se sont montrées plus nombreuses, en valeur absolue, avec les échantillons très actifs, mais le furent relativement moins si on envisage la richesse des vaccins en U. A.

Mais surtout, fait dont nous tenons à donner ici un exemple, les réactions de SCHICK, négativées, témoins de la vaccination, ont atteint un pourcentage beaucoup plus élevé avec les échantillons de haute puissance immunisante.

Sur 269 enfants qui ont reçu, à 22 ou 25 jours d'intervalle, deux injections d'anatoxine du commerce, 80 % présentent une réaction de SCHICK négative, 14 jours après la deuxième injection.

Sur 293 enfants qui, dans les mêmes conditions, ont reçu deux injections de l'anatoxine nouvelle, 94 % présentaient un Schick négatif.

Dans la pratique, on tend à utiliser de plus en plus des anatoxines possédant un titre élevé d'U. A., pour vacciner le plus grand nombre possible d'individus.

Nous ajouterons en deux mots :

Quelques détails pratiques de la préparation du vaccin antidiphtérique :

Jusqu'à ces dernières années, on avait préparé l'anatoxine en partant d'une toxine modérément active, et en utilisant un milieu à base de macération de viande débarrassée de son sucre de fermentation. Actuellement, à l'Institut Pasteur de Garches, RAMON prépare le vaccin à partir d'une toxine très active, utilisant un bouillon à base de macération non fermentée et additionnée de minimales proportions de glucose (1 gr. 5 par litre). Cette anatoxine, en dehors de sa haute valeur antigène intrinsèque, est exempte de produits de fermentation qui peuvent entraîner chez l'homme des réactions indépendantes de celles des sujets sensibilisés aux protéines diphtériques ; son odeur est, en outre, moins désagréable.

On a cherché (RAMON, *Soc. de Biol.*, 1928) à concentrer et à purifier l'anatoxine de manière à accumuler, sous un faible volume, un grand nombre d'unités anatoxiques, et à la débarrasser des matériaux non spécifiques qui l'encombrent. Les tentatives n'avaient pas, jusqu'ici, été fructueuses, mais nous tenons à signaler de nouvelles recherches qui permettent, semble-t-il, de concevoir le perfectionnement de la méthode d'immunisation.

RAMON, LEGROUX et M. SCHOEN ont communiqué, à

la Société de Biologie cette année, une étude sur l'anatoxine extraite du flocculat spécifique, par chauffage à 80° pendant 20 minutes. On récupère ainsi 70 à 80 % d'une anatoxine pourvue de toutes ses propriétés spécifiques intactes, se montrant légèrement moins résistantes à la chaleur, mais ne s'altérant toujours pas sous son action, conservant, en particulier son pouvoir immunisant. On élimine ainsi au moins 97 % de l'azote total du mélange primitif, réalisant en outre un mode de purification du vaccin.

« Cette méthode fournit donc un moyen nouveau, simple et commode de concentrer cet antigène. La concentration peut atteindre un taux très élevé grâce à l'élimination d'une proportion considérable de substances, azotées ou autres, du bouillon diphtérique. Des essais en cours nous feront connaître si l'anatoxine, sous cette forme concentrée et purifiée, peut être utilisée avec quelques avantages dans l'immunisation active vis-à-vis de la diphtérie » (RAMON, LEGROUX, M. SCHOEN).

D'autre part, d'une récente communication de PARK, semble se dégager le fait que l'organisme humain est capable de supporter les vaccins modifiés. SCHMIDT, au début de 1931, apporte donc une communication sur l'effet immunisant de l'anatoxine additionnée d'hydrate d'alumine, qui agirait dans le même sens que les vaccins associés.

Chez les animaux il obtient, par ce procédé, une immunisation à un taux aussi élevé qu'avec 20 à 40 U. A. d'anatoxine ordinaire, ceci avec seulement 1,25 U. A. d'anatoxine + alumine. Il semble, d'après lui,

qu'on pourra obtenir une immunité solide chez l'homme, par une injection unique d'une dose modérée d'anatoxine concentrée et purifiée contenant une quantité convenable d'alun ou d'hydrate aluminique.

L'histoire de l'anatoxine, au Laboratoire, n'est donc pas terminée, et il est permis de croire que cette substance évoluera encore. Mais déjà elle s'est perfectionnée: de haute valeur immunisante, concentrée, purifiée, elle sera sans doute capable, un jour, d'immuniser en un temps très bref. Son innocuité est systématiquement vérifiée; nous n'avons donc plus qu'à l'utiliser, sortie du Laboratoire sous sa forme commerciale, pour la vaccination contre la diphtérie.

CHAPITRE III

Principes biologiques de l'immunisation ou le mécanisme de la vaccination anatoxinique

Mais il nous semble utile de rappeler, en quelques mots, les principes sur lesquels s'appuie la vaccination : L'IMMUNISATION ACTIVE.

L'infection toxique, qu'est la diphtérie, emprunte ses caractères au « pouvoir pathogène essentiel » (RAMON), des bacilles diphtériques, résultante de deux propriétés fondamentales de ce germe : virulence et pouvoir toxigène. Le bacille, sur la muqueuse rhinopharyngée, développe une virulence locale « pour ainsi dire, en dehors du corps » (ROUX et YERSIN), mais il secrète aussi son poison, sa toxine. C'est contre elle que se dressent les facultés belligérantes de l'organisme, qui se condensent dans ce que l'on nomme *immunité antitoxique*. C'est cette dernière que cherche à créer

la vaccination qui lutte ainsi indirectement contre le bacille lui-même (1).

A. — Nous allons, ici, esquisser légèrement LES DIVERS VISAGES DE L'IMMUNITÉ ANTIDIPHTÉRIQUE.

1° *Elle peut être héréditairement acquise, ou transmise, chez le nourrisson* — étudiée par FISCHL et WINCHEIM en 1895, par EHRLICH, WASSERMANN en 1894, par MEINICKL, ANDERSON, SALOMONSEN et MADSEN, par ZÆLLER, par MOURIQUAND et SÉDAILLAN, plus récemment, encore par LESNÉ, par LECLAINCHE et dans la thèse de Mlle G. DREYFUS-SÉE.

Très importante pendant les six premiers mois de la vie surtout, elle confère au nourrisson une résistance particulière aux diverses maladies infectieuses. Due à un passage des anticorps *à travers le placenta*, pendant la gestation, elle ne dépasse guère la première année, différente de *l'immunité naturelle*, « qui fait « partie de l'essence même de l'être, qui dure autant « que lui, au même titre que l'ensemble des caractères de l'espèce ou de la race » (LECLAINCHE). Il est à remarquer que l'enfant d'un an contracte beaucoup plus facilement la diphtérie que le nourrisson plus jeune, chez lequel le sérum est encore riche en antitoxine héritée d'une mère dont le sérum est abondamment pourvu de substances immunisantes, et qui se manifeste par une réaction de SCHICK, négative. De nombreux auteurs ont étudié l'hérédité de cette réac-

(1) Nous aurons recours, dès ces pages à l'emploi des tests de l'immunité, réaction de SCHICK par exemple, dont le lecteur va trouver, plus loin une étude approfondie (v. page 37).

tion, tout récemment encore, en particulier, M^{me} et le P^r HIRSZFELD. Pour eux, un enfant dont les parents sont réceptifs, à réaction de SCHICK, positive, sera lui-même réceptif dès la naissance. Il existerait des familles à SCHICKS positifs, et d'autres à SCHICKS négatifs. Les premiers sont souvent rebelles à la vaccination.

Une mère réfractaire peut, aussi, transmettre par son lait, au nourrisson, une quantité d'antitoxine, qui renforce l'immunité héréditaire.

Pour VON PIRKET, M^{me} et le P^r HIRSZFELD, il existe en outre une immunité du nourrisson, par *anergie*, que certains individus conservent toute leur vie, rebelles à toute immunisation, spontanée ou artificielle.

Mais il ne faut pas oublier que l'état immunitaire transmis n'est pas très puissant. On sait aujourd'hui que le bacille de LÖEFFLER peut déterminer, chez le nourrisson, une diphtérie anormale, dytrophique, torpide et grave (MARFAN et CHEVAL., RIBADEAU-DUMAS, et CHABRUN).

Pratiquement on renonce, en général, à vacciner le nourrisson avant un an, bien que REH (Genève) conseille de vacciner avant 12 mois, quitte à consolider plus tard l'immunité.

2° *L'immunité naturelle* est une immunité de race, bien connue chez les animaux, dont certaines espèces sont constitutionnellement réfractaires. Elle existe chez l'homme dans certaines familles, dans certaines races (HIRSZFELD, ZÆLLER). Ce *facteur constitutionnel*, dans la réceptivité de la diphtérie, existe en dehors de toute infection, de toute vaccination ou injection

d'anticorps préformés, ou même de tout contact microbien, puisqu'on peut la rencontrer chez les habitants d'une contrée, comme le Groënland, où la diphtérie est inconnue. Cette immunité naturelle détermine des degrés divers de réceptivité parmi les différents individus (ZÆLLER).

3° En outre, dans nos pays, l'immunité peut être *naturellement acquise* par la maladie. Certaines affections sont éminemment immunisantes : scarlatine, varicelle, variole, coqueluche, par exemple; d'autres, ne le sont pas du tout : pneumococcies, staphylococcies, par exemple, qui prédisposent plutôt. La diphtérie, elle, souvent, n'immunise pas et, lorsqu'elle s'y décide, se montre l'une des maladies le plus lentement et le plus tardivement immunisantes suivant le terrain qu'elle frappe.

Il est admis, par la généralité des auteurs, que les atteintes légères, immunisent parfaitement, mieux que les diphtéries graves, l'observation journalière le montre.

L'immunité, acquise par une infection diphtérique antérieure, n'est ni d'un degré élevé, ni d'une persistance prolongée, permettant des récides.

L'immunité post-diphtérique est prouvée souvent par un SCHICK redevenu négatif et expliquerait, pour certains auteurs, la non-réceptivité des porteurs sains de germes. Ils seraient des porteurs convalescents ayant eu une infection légère immunisante (L. MARTIN, AVIRAGNET, COSTA, TROISIER). Quant aux conditions dans lesquelles s'établit normalement cette immunité, nous manquons de données pour l'apprécier.

Il est remarquable que les différents individus présentent des réactions individuelles considérablement variables.

4° *L'immunité de contact* est, elle, très courante et existe à la suite d'une atteinte absolument occulte ou même, semble-t-il, d'un simple contact du germe ; c'est la « contact immunity » de ZINGHER, « l'immunité spontanée occulte » de LEREBoullet et JOANNON.

DUDELEY admet l'influence vaccinnante des contacts microbiens insuffisants pour donner naissance aux lésions classiques de la diphtérie.

Les épidémies, après leur acmé, décroissent et disparaissent, sans doute grâce à une modification du terrain.

Plus les sujets avancent en âge, plus ils sont immunisés, grâce aux contacts nombreux auxquels ils ont été exposés au cours de leur vie. La notion d'infection latente et inapparente est aujourd'hui bien établie. Ceux qui obtiennent ainsi l'immunité par simple contact possèdent sans doute une certaine aptitude à s'immuniser activement, de par leur hérédité.

Parmi ces sujets réfractaires, on peut en découvrir, en foyer épidémique, hébergeant des bacilles diphtériques : 66 % chez les proches des malades (GRAHAM et SMITH), 37 % chez les infirmiers et 14 % chez les voisins de lit. Ils ne contractent rien. Ce sont des porteurs de germes, sains, dont les bacilles sont virulents, puisqu'ils servent d'agents de transmission entre les divers foyers épidémiques. Comment eux-mêmes restent-ils indemnes pendant des semaines, ces infestateurs involontaires, sans être atteints ?

Lorsqu'ils n'ont pas eu de diphtérie, avérée ou fruste, il semble bien s'agir d'une immunité de contact, souvent très solide. Fléchit-elle ? Le sujet, SCHICK négatif, devient SCHICK positif et peut enfin contracter la diphtérie qu'il a, jusqu'ici, dangereusement véhiculée. Il est très probable que ces porteurs de germes sains épisodiques sont doués d'un haut pouvoir protecteur tissulaire au niveau de la « porte d'entrée », secondant l'immunité, due aux antitoxines sériques.

L'infection latente est surabondamment prouvée par les recherches comparatives faites en milieu surpeuplé et contaminé et en milieu vierge.

Les observations de LEREBoullet et JOANNON, celles de ZINGER nous apportent les chiffres que voici :

Chez les écoliers pauvres, le SCHICK est — dans 87 % des cas ;

Chez les écoliers riches, le SCHICK est — dans 50 % des cas ;

Chez les écoliers paysans, le SCHICK est — dans 23 % des cas.

Donc plus un milieu est en butte à l'infection latente, plus les sujets qui le composent possèdent un taux d'antitoxine élevé correspondant à un SCHICK négatif (ZÖLLER, RAMON, DUDELEY, etc...).

L'infection par contact pourrait être considérée comme une *mithridatisation* vis-à-vis de la diphtérie. Pour HIRSZFELD, s'il n'existait pas une résistance indépendante du taux des antitoxines, il n'y aurait que des maladies déclarées, pas d'infection latente ; nous rappelons la résistance tissulaire au niveau de la « porte d'entrée ».

L'immunité ainsi obtenue ne serait guère qu'une immunité de luxe, l'immunité naturelle suffirait souvent, et pourtant GOTTSTEIN remarque que les oscillations de la morbidité diphtérique dépendent de la résistance de l'organisme, conséquence directe de la diffusion de la maladie.

B. — LES VARIATIONS DE L'IMMUNITÉ ET DE LA RÉCEPTIVITÉ.

L'immunité n'est pas chose immuable. Elle est susceptible de varier non seulement à l'occasion des modifications physiologiques de l'organisme, mais encore au cours des manifestations pathologiques plus ou moins évidentes, souvent latentes, qui, sans cesse, font l'assaut de notre santé.

Elle varie notablement, *avec l'âge*. Assez marquée chez le nourrisson normal, jusqu'à 6 mois, nous la voyons diminuer ensuite pour atteindre un taux minimum et faire place à la réceptivité. Vers 18 mois, l'enfant est éminemment réceptif : c'est alors qu'il faudrait toujours le vacciner

A partir de 2 ans, la réceptivité diminue, l'enfant s'immunise par contact, par infection occulte ou avérée et, dès lors, si rien ne vient entamer trop profondément sa santé, cette immunité augmentera progressivement. Le dosage des antitoxines du sérum montre que leur taux s'élève progressivement pour passer de moins de 1/100^e d'unité antitoxique (U. A.) à 1/30^e, taux de l'immunité ou même 1/10^e vers 10 ou 12 ans dans les villes, plus tard dans les milieux ruraux. Ce taux se maintient ou augmente ensuite au cours des

années, décelable par un SCHICK négatif, à moins que :

Des circonstances physiologiques ou pathologiques interviennent, nocives pour certains organismes fragiles. Une croissance trop rapide chez l'enfant, le surmenage, une mauvaise hygiène, la puberté, plus tard la grossesse, sont susceptibles, en altérant le potentiel de résistance organique, de faire baisser le taux de l'immunité jusqu'à rendre certains individus passagèrement réceptifs.

Un mauvais état général, des troubles digestifs peuvent diminuer la résistance de certains sujets qui s'opposent mal au développement d'une diphtérie. On ne pense pas assez à ces infections, à ces troubles nutritifs, passagers ou prolongés, si fréquents entre 2 et 12 ans, causes prédisposantes au développement d'une diphtérie.

Quant aux affections proprement anergisantes, toutes les maladies, fébriles en particulier, et d'une certaine gravité, le sont : grippe, rougeole, coqueluche, surtout. L'influence de ces dernières est remarquable. RAMON et DEBRÉ ont pu mesurer la chute du taux antitoxique du sérum, au cours et au déclin d'une rougeole, alors que le Schick de négatif redevient positif. LEBOURDELLES communiquait récemment une étude sur l'anergie grippale. Il semble que la phase post-infectieuse surtout soit anergisante, la diphtérie s'installe alors facilement.

Il est inutile de rappeler les théories des anticorps et des antitoxines, bases de l'immunité, mais leur rôle

n'est pas exclusif, le parallélisme n'est pas toujours exact entre l'immunité et le taux des anticorps.

Quels sont donc ces autres facteurs de l'immunité, silencieux et obscurs responsables de ses variations ?

a) Il y a l'*ergie et ses variations*, d'une importance capitale ; elle correspond aux modifications du « pouvoir réactionnel » de l'organisme, vis-à-vis de l'antigène diphtérique. Cette aptitude à fabriquer des anticorps varie considérablement d'un sujet à l'autre, et, facteur personnel, en raison même de sa variabilité, constitue une inconnue, toujours à considérer dans l'établissement d'une vaccination.

L'ergie, cet aspect virtuel de l'immunité (LEBOURDELLES et SÉDAILLAN), ce coefficient capricieux, variable, est capable de causer l'échec d'une vaccination. Elle représente un des caractères distinctifs dont chaque être humain est tissé.

Or, elle n'est pas immuable chez chaque individu, et ses modifications sont l'une des causes profondes de l'immunité acquise (LEBOURDELLES et SÉDAILLAN).

b) *L'Hyperergie, l'Allergie*. — En effet, de multiples observations expérimentales montrent que le rôle des antigènes n'est pas seulement de provoquer l'apparition des anticorps, mais surtout de rendre l'organisme plus apte à les produire lorsqu'il se trouvera de nouveau en contact avec ce même antigène. Il provoque l'apparition, chez l'infecté ou le vacciné, d'une modification de l'ergie, d'un état « *hyperergique* », dont la vaccination par l'anatoxine tire parti constamment. Si chez un vacciné on constate une baisse de l'immu-

nité révélée par un Schick redevenu +, une seule injection d'entretien suffit à négativer la réaction, par conséquent à relever le taux antitoxique du sérum, très rapidement.

La deuxième injection de vaccin trouve de même l'organisme préparé par la première, comme mordancé et elle produit (la troisième bien davantage encore) un bond antitoxique instantané.

On peut, de même, traiter les diphtéries chez des vaccinés, par une injection d'anatoxine qui relève le taux antitoxique et permet la guérison de l'angine. Nous ne pouvons omettre à ce sujet les expressions imagées de BORDET.

« L'élément cellulaire, énergiquement sollicité, garde longtemps le souvenir de sa réaction à l'impression éprouvée et peut ainsi, plus aisément répondre, de même façon dans la suite, si l'occasion s'en présente. La crise passée, la teneur du sérum en anticorps s'abaisse lentement et peut même être très faible... mais ce qui persiste bien davantage et ce qui intervient grandement pour communiquer à l'immunité active son caractère de permanence, c'est l'aptitude à reproduire promptement, sans qu'une éducation laborieuse et nouvelle soit encore nécessaire, le travail sécrétoire autrefois accompli... En général, même lorsque l'immunité active, trop ancienne, s'affaiblit et tend à disparaître, l'organisme ne se comporte point vis-à-vis du germe dont il a jadis éprouvé les effets, comme s'il n'en avait jamais ressenti le contact. »

Ce « souvenir humoral » (RICHEL et ROLLAND) de

l'organisme vacciné, est une propriété qui fut décrite par VON PIRQUET dans la tuberculose sous le nom d'*allergie* ou réaction modifiée et son caractère essentiel, dû à une modification de la « *réactivité* » est l'apparition immédiate de la nouvelle réaction. Avec l'anatoxine de RAMON, ZÆLLER, qui, à juste titre, nous allons le voir, a insisté sur les aspects « dynamiques » de l'immunité, a noté régulièrement la négativation du Schick après une minime injection d'entretien, de plus en plus préconisée à l'heure actuelle. La simple réaction de Schick peut déterminer une réactivité locale.

Et ZÆLLER, à la suite de recherches admirablement conduites et d'études approfondies, a pu définir ainsi la « *Réactivité* » : *l'aptitude à réagir par la neutralisation, à l'introduction d'un antigène offensif donné, en prenant le terme de neutralisation dans son sens le plus large* ».

c) *La réactivité.* — « Vacciner un sujet, c'est créer ou accroître sa réactivité spécifique, c'est enrichir son sérum en immunisines provoquées ». Il faut savoir stimuler en temps voulu la réactivité. Si un contact spécifique est nécessaire pour la créer, une excitation non spécifique pourrait peut-être suffire à la solliciter, une fois créée, provoquant la formation « d'immunisines de rappel ». ZÆLLER a établi que des contacts microbiens dont témoigne une anatoxi-réaction positive (v. plus loin) favorisent l'action de l'anatoxine. Les sujets allergiques se vaccinent plus rapidement que les sujets neufs. Cette réactivité acquise ex-

plique donc en partie que, dans une collectivité, il existe des sujets à réactivité différente — mais elle n'explique pas toutes les différences individuelles. La réactivité naturelle est différente chez les divers individus. Les uns sont hyperréceptifs par exemple. « La réactivité trouve sa mesure dans la rapidité d'apparition de l'antitoxine, dans le maximum atteint par la réaction antitoxique, dans la durée de cette réaction. » ZELLER.

« Cette question de l'importance du terrain dans l'évolution de l'infection diphtérique pourrait être plus grave qu'elle ne le paraît au premier abord, si on la poussait à l'extrême. En effet, si l'immunisation antidiphtérique dépendait exclusivement de la réactivité naturelle du sujet, la réaction de Schick n'aurait plus, comme test de l'immunité, la valeur qu'on lui a accordée. Parmi les sujets qui ont un Schick positif, certains auraient une réactivité naturelle établie dès la naissance, sans doute un contact microbien occulte transforme éventuellement leur Schick positif en Schick négatif. Une injection d'anatoxine produit ce même virage mais ce ne seraient là que des épiphénomènes sans importance foncière, des ratifications d'une immunité par ailleurs certaine. Au contraire, les Schicks positifs dont la réactivité naturelle est nulle sont les vrais réceptifs.....

« Nous pensons qu'il existe entre les hyperréceptifs, « d'une part, et les sujets à réactivité intense, d'autre « part, entre ceux que la fatalité désigne à l'infection « sans appel, ou ceux qu'elle épargne systématiquement, toute une chaîne de sujets à réactivité moyen-

« ne ; pour ces sujets qui sont sans doute les plus
« nombreux, les notions établies de la fréquence des
« contacts infectants, celles de l'intégrité des mu-
« queuses, de l'immunisation occulte ou provoquée,
« de l'allergie diphtérique, gardent toute leur va-
« leur. Il n'en reste pas moins vrai que le rôle du ter-
« rain mérite de retenir l'attention. Selon BARANSKI,
« et BROKMAN, la mise en contact du virus, avec l'or-
« ganisme n'a pour effet, que de provoquer l'appari-
« tion de l'immunité chez un sujet qui est constitu-
« tionnellement capable de l'acquérir ».

La théorie de l'allergie de ZOELLER est un domaine mixte, celui du terrain modifié par le germe, les combinaisons les plus variées de ces facteurs, interviennent pour produire la maladie ou l'immunité (ZOELLER).

Insistons, pour terminer notre étude rapide de la réactivité, base de la vaccination sur la nécessité, de séparer les injections d'anatoxine, par un délai suffisant. Il est en effet indispensable de laisser à l'organisme le temps nécessaire (20 jours optimum) pour installer sa réactivité et ne pas l'émousser.

Cette revue trop rapide des phénomènes de l'immunité, nous éclaire d'un jour singulièrement vif, le pourquoi des règles de la vaccination par l'anatoxine.

L'immunité antidiphtérique existe, modifiée par les différents facteurs qui viennent d'être étudiés,

d) Nous nous arrêterons encore sur l'étude d'une modification de la réactivité ou plutôt sur sa « carence », nous avons nommé, l'*anergie* obstacle à l'établissement de l'immunité.

Telle est la disparition de tout pouvoir réactionnel de l'organisme vis-à-vis d'un antigène déterminé.

L'anergie, nous l'avons vu, peut être constitutionnelle, véritable travers humoral de certains individus. Il est impossible de les vacciner, leur réaction de Schick reste positive, ils sont réceptifs. Ils sont en cause dans un certain nombre de diphtéries des vaccinés (dont souvent on n'a pu vérifier le Schick).

Les porteurs de germes rebelles, semblent bien être en un état voisin de l'anergie ou plutôt présentent une anergie locale, état sans doute différent de celui des porteurs épisodiques. Tous ne possèdent pas le même état humoral, tous les degrés existent entre les diphtériques à atteintes successives, récidivantes, et le porteur de germes, qui, jamais ne contracte la maladie, et même l'immunité de certains doit être solide puisqu'il existe des cas (ZOELLER) d'angines banales chez des porteurs de germes.

L'anergie peut aussi, nous le savons, passagère ou durable, succéder à certaines maladies générales. Sur ce fait bien connu, il est inutile d'insister : grippe, rougeole, variole, etc., ont la propriété « d'ouvrir la porte » à certaines infections.

On a parlé d'exaltation de la virulence des germes (LEBOURDELLÈS), mais c'est à l'anergie qu'on rattache le plus souvent ces faits démontrés expérimentalement par VON PIRQUET, 1909, MOLTCHAMOFF, P. TEISSIER, à propos de la tuberculose : Un sujet à cuti-réaction + présente une réaction négative durant toute l'évolution d'une rougeole, d'une grippe, d'une coqueluche.

La réaction allergique à l'inoculation du vaccin

jennerien est, de même, supprimée totalement chez les rougeoleux, les grippés (NETTER 1912, DEBRÉ 1918).

L. BERNARD et PARAF ont, en 1915, montré que le pouvoir agglutinant du sang des vaccinés T. A. B. disparaît totalement au cours de la rougeole. Il en est de même pour la grippe (CAYREL, FONTAINE, DESCOFFRES). La réaction de Wasserman serait, elle-même, inhibée au cours de la rougeole.

RAMON et DEBRÉ, à la Société de Biologie de mars 1928, rapportent le résultat de dosages d'antitoxine dans le sang des rougeoleux après injection d'anatoxine. Même s'il y avait baisse de ce taux en cours d'évolution, ils observent un bond antitoxique normal dû à l'anatoxine. Puis, ils observent une conservation du taux antitoxique ainsi conféré, malgré l'évolution de la rougeole. « Ces faits montrent la stabilité du taux de l'antitoxine humorale au cours d'une maladie dite « anergisante », la rougeole. Ils montrent, d'autre part, que la réactivité spécifique n'est pas altérée par l'évolution de cette maladie, mais qu'elle garde toute sa valeur. La rencontre du malade et de l'antigène diphtérique se traduit, non par un fléchissement, mais par une exaltation de l'immunité. » Voici une observation qui semble infirmer l'existence d'une anergie rougeoleuse. Et pourtant, la clinique, chaque jour, nous prouve son existence. Elle semble être surtout marquée au déclin et à la convalescence immédiate de la maladie, étapes sur lesquelles ne portent pas les recherches des auteurs. Il faudrait pouvoir échelonner les dosages au cours de l'évolution entière d'une rougeole, avec sa

phase de convalescence. Peut-être le taux antitoxique baisse-t-il progressivement pour atteindre son minimum à la terminaison. Cette hypothèse est à vérifier.

Pour RENAULT (Société de Pédiatrie, 1929), la sensibilité des rougeoleux à l'égard de la diphtérie est certaine, mais elle n'est pas due à l'état de réceptivité humorale. Avec P. LÉVY, cet auteur a montré, d'accord avec RAMON et DEBRÉ, et en étudiant la réaction de Schick, qu'un sujet réfractaire à la diphtérie, soit du fait d'une diphtérie antérieure, soit du fait de la vaccination, ne perd pas son immunité antidiphtérique pendant la rougeole (1920). Si les rougeoleux contractent plus facilement la diphtérie, c'est qu'ils portent des lésions de la muqueuse bucco-pharyngée, car il ne faut pas négliger les trois conditions à considérer dans l'apparition d'une diphtérie : bacilles, état réceptif, lésions de la muqueuse.

Nous ne pouvons cependant nier l'anergie au déclin de la rougeole.

Rien n'empêche, en principe, de vacciner un rougeoleux contre la diphtérie. On risque de l'immuniser, et, si sa vaccination est encore insuffisante, on peut la compléter plus tard par l'injection de rappel.

Quant à la période aiguë de la diphtérie, elle représente une réceptivité et une anergie du sujet indéniables, dont le témoin est la réaction de Schick + et la chute du taux antitoxique des humeurs.

La sérothérapie, conférant à l'organisme une immunité passive, celle-ci fut longtemps considérée comme entravant la production d'immunisines actives par vaccination pendant 6 semaines environ. On

conseille parfois de ne vacciner que 1 à 2 mois après guérison d'une diphthérie. Actuellement, il est admis qu'une vaccination peut très bien se faire en cours de maladie, en même temps que le sérum (1^{re} piqûre 1 heure avant la 1^{re} injection de sérum).

Quant à la tuberculose, il est bien admis, actuellement, qu'une atteinte moyenne ne détermine pas d'anergie, alors qu'une atteinte très grave la provoque.

C. — MESURE DE L'IMMUNITÉ ET DE SES FLUCTUATIONS.

Nous avons eu souvent déjà l'occasion d'appeler à notre aide la réaction de Schick et le dosage des antitoxines du sérum, tests de l'immunité. Nous tenons à approfondir maintenant quelque peu leur étude. Sensiblement parallèles l'une à l'autre, leurs variations traduisent d'une façon en général très fidèle, l'état de réceptivité des sujets. On n'a pu que bien rarement les prendre en défaut.

ABEL, WASSERMANN en 1895, FISCHL et WANSHEIM, SMITH et PEFLANG, avaient vu que la protection naturelle contre la diphthérie était due à la présence, dans le sérum des sujets, d'une dose minimale d'antitoxine. MARX avait pu établir que cette dose d'antitoxine des sujets naturellement immunisés, était de 1/20 d'unité antitoxique d'EHRlich. WASSERMAN en attribuait la formation à des infections latentes.

MARX, RÖMER et SANUS ont vu que l'injection sous-cutanée ou intra-dermique d'un mélange de toxine et de sérum humain contenant de l'antitoxine n'est suivie d'aucune modification des téguments, lorsque la

quantité d'antitoxine est suffisante. En dehors de ces conditions, la toxine diluée donne de la rougeur et de l'œdème. MICHELS et SCHICK ont perfectionné ces techniques de titrage, ils ont étudié l'effet de l'injection intra-dermique à l'homme, de la toxine seule, très diluée. Ils ont pu établir ainsi que certains sujets réagissent à l'injection de toxine, d'autres non. Les premiers n'ont point d'antitoxine dans le sang et sont réceptifs, les seconds possèdent de l'antitoxine, neutralisant la toxine (d'où l'absence de réaction) et sont réfractaires.

L'injection intra-dermique de toxine permet donc de reconnaître les sujets sensibles de ceux qui possèdent une immunité naturelle, ou, nous le verrons, artificielle. Elle est universellement connue sous le nom de RÉACTION DE SCHICK.

Les *indications* de la réaction de Schick sont les suivantes. On la pratiquera :

1° Chez les sujets neufs ou anciens diphtériques dont on veut connaître l'état de réceptivité ;

2° 15 jours à 1 mois après la vaccination dont on veut connaître le résultat ;

3° Pendant ou immédiatement après une diphtérie pour vérifier l'état d'anergie du sujet atteint.

Elle consiste dans l'injection *intra-dermique* d'une dilution de toxine diphtérique stabilisée, préparée de manière que le volume injecté (1/10 de cc.) renferme une quantité de toxine égale au 1/50 de la dose mortelle, en 4 jours, pour un cobaye de 250 gr.

Evolution de la réaction de Schick : Chez les sujets non immunisés, réceptifs à la diphtérie, on voit

apparaître 24 à 48 heures après l'injection une zone rouge à contours nets, bien délimitée, d'un diamètre variant d'une grande lentille à une pièce de un franc, avec infiltration *œdémateuse* plus ou moins marquée des tissus sous-jacents, présentant parfois un *centre nettement papuleux* ; le *maximum* de la réaction est atteint vers le 4^e jour, puis la rougeur prend une teinte brunâtre, présente une *desquamation* plus ou moins marquée suivie de *pigmentation* persistant plusieurs semaines.

Fausse réaction, elle apparaît, dans quelques cas, chez les adolescents, les adultes. Cette réaction est due aux protéines contenues dans le bouillon, véhicule de la toxine diphtérique. Banale, non spécifique, on doit la distinguer de la vraie réaction de Schick ; on y arrive facilement, en injectant 1/10 de cc. de la dilution de toxine, déjà utilisée, mais chauffée 2 à 3 minutes au bain-marie à la température de l'ébullition ou 5 minutes à 75°. Au point d'injection de la dilution de *toxine chauffée*, on voit apparaître, après quelques heures, une *rougeur mal limitée*, débordant plus ou moins l'aire occupée par le liquide injecté, le *maximum* de la réaction fausse est atteint en 36 à 48 heures, puis elle diminue rapidement et n'est pas habituellement suivie de pigmentation.

Réaction combinée : On peut observer chez le même sujet la combinaison de la vraie et de la fausse réaction ; dans ce cas, au point d'injection de la toxine non chauffée, on observe l'apparition précoce d'une large zone de rougeur à contours estompés, avec, à son centre, une tache plus rouge bien dé-

limitée avec infiltration des tissus et centre papuleux. Dans les jours qui suivent, la zone externe à contours estompés pâlit rapidement, tandis que la zone centrale, correspondant à la vraie réaction, prend une teinte brune, desquame et se pigmente.

Dans la pratique, on se sert de nécessaires délivrés par l'Institut Pasteur de Paris, contenant 2 ampoules, l'une qui contient la dilution de toxine non chauffée, l'autre, la même dilution de toxine chauffée. La quantité à injecter dans l'épaisseur de la peau, est exactement de *un dixième de centimètre cube*, toute quantité supérieure ou inférieure fausse la réaction. La durée de conservation étant indiquée sur chaque boîte, il ne faut pas la dépasser. Employée dans de bonnes conditions, la toxine, qui demande des dosages précis et répétés, ne comporte aucun accident.

La technique est facile. On pratique l'intradermo-réaction à la face antérieure du tiers supérieur de l'avant-bras droit pour la toxine non chauffée, de l'avant-bras gauche pour la toxine chauffée. On peut utiliser aussi la face externe les deux régions deltoïdiennes. Bien injecter dans l'épaisseur de la peau, formant une lentille blanche, signe que l'injection est bien intra-cutanée.

Il n'y a aucune précaution à prendre après l'injection qui ne détermine jamais de réaction générale ni locale.

Lecture de la réaction doit être faite le 6^e ou le 7^e jour après l'injection, époque où elle est le plus facile. A ce moment, les fausses réactions ont presque dis-

paru, la vraie réaction est en pleine évolution, la desquamation commence. Cette lecture tardive permet de reconnaître les réactions retardées qui se montrent après le 4^e jour

Interprétation de la lecture :

1° *Aucune réaction*, ni à droite ni à gauche, on voit seulement les traces de l'injection : *réaction négative* = *sujet réfractaire à la diphtérie*.

2° *Aucune réaction au bras gauche (toxine chauffée), au bras droit (toxine non chauffée), rougeur à contours nets*, de dimensions variables depuis une grosse lentille jusqu'à la dimension d'une pièce de un franc légèrement surélevée qui sera suivie de desquamation et de pigmentation = *réaction vraie, positive, sujet réceptif, capable de prendre la diphtérie*.

3° Des deux côtés, tache rouge, de dimensions sensiblement égales, de contours irréguliers et estompés, non saillants, quelquefois plus marquée au bras gauche (toxine chauffée), très atténuée vers le 6^e-7^e jour, non suivie de desquamation, se pigmentant rarement : *fausse réaction, sujet immunisé, réfractaire à la diphtérie*.

4° Enfin, à gauche, fausse réaction, à droite, réaction vraie : *réaction combinée, sujet réceptif, capable de contracter la diphtérie*.

Les belles recherches de SCHICK en 1912, ont montré que les *sujets réfractaires*, à réaction de Schick négative, possédaient une dose d'antitoxine préexistante dans leur sérum et égale à au moins 1/30 d'unité

antitoxique par cc., minimum nécessaire pour la non-réceptivité à la diphtérie (SCHICK, PARK, BUNDESEN, ZINGHER, RAMON). Nous allons y insister à nouveau.

Sur 800 enfants étudiés par BUNDESEN, 60 % qui avaient une réaction de Schick négative, n'ont pas fait ultérieurement de diphtérie. D'autre part, quoiqu'on ait pu parfois en dire, les statistiques de morbidité et celles des réactions de Schick positives suivant l'âge des sujets, concordent rigoureusement.

La réaction de Schick est positive (sujets réceptifs) chez :

- 7 % des nouveau-nés ;
- 43 % des enfants de plus de 6 mois ;
- 64 % des enfants de 5 ans ;
- 12 % des adultes.

Chez les diphtériques en évolution, on constate, au début, une réaction de Schick positive, qui devient négative assez tôt lorsque le sujet guérit, tard dans les formes graves. L'injection de sérum fait disparaître la réaction positive du début.

Quant au DOSAGE DES ANTITOXINES DU SÉRUM, il a pris une importance de premier plan, surtout grâce aux recherches de RAMON et de ses collaborateurs. Ils ont donné la preuve éclatante de sa fidélité dans l'appréciation de la réceptivité à la diphtérie.

On effectue ce dosage soit par la technique de RÖMER (injection dans le *derme* du cobaye de toxine + sérum à titrer) et ses techniques dérivées (ZINGHER, KELLOG, FRASER et WIGHAEER), économiques mais sujettes à cause d'erreur, soit par la technique de RAMON et ZÖLLER : injections du mélange, *toxine* +

doses décroissantes de sérum à titrer sous la peau des cobayes. On recherche la dose neutralisante. Meurent ceux dont la toxine n'a pas été neutralisée par l'antitoxine injectée, qu'on peut ainsi mesurer. Cette méthode, que nous ne pouvons décrire ici en détails, permet de doser avec une grande précision le pouvoir antitoxique d'un sérum considéré. On l'évalue en *unités antitoxiques d'EHRlich*, une U. A. étant représentée par un cc. d'un sérum étalon, auquel on compare un mélange : toxine, dose limite mortelle, + quantités décroissantes de sérum à titrer. Ces différents mélanges tueront, ou non, suivant le taux antitoxique du sérum, les cobayes de 250 gr. en 2 ou 3 jours. Si le sérum à titrer contient au moins 1/30 d'U. A., le cobaye reste intact et, nous le répétons, le sujet possède une immunité suffisante, si le sérum possède, par exemple, 1/60 d'U. A. le cobaye est tué dans les délais précités, par la toxine non neutralisée.

RAMON et de nombreux auteurs, en particulier les recherches de RAMON, DEBRÉ et THIROLOIX ont démontré d'une manière irréfutable que, dans tous les cas (sauf un : pas de règle sans exception) l'équation :

$$\begin{array}{l} \text{Sujet réfractaire} \\ \text{à} \\ \text{la diphtérie} \end{array} = \left[\begin{array}{l} \text{taux antitoxique} \\ \text{du} \\ \text{sérum} \end{array} \right] = \text{ou} > 1/30 \text{ UA} = \text{Shick} - \\ \text{(négatif)} \end{array}$$

Les observations rapportant une déficience de cette équation ne semblent pas valables à RAMON, ou absolument exceptionnelles. Ses expériences montrent, en outre, que l'immunité est « une » comme la toxine

à laquelle elle s'oppose. Car il est probable que s'il existe des bacilles, il n'existe qu'une toxine plus ou moins abondante. Quant à l'anatoxine, elle se révèle constante et une dans son pouvoir immunisant.

RAMON a pratiqué, par exemple, dans le service de GUILLEMOT, des dosages d'antitoxine dans le sérum de sujets diphtériques.

Sur 40 diphtériques :

39 avaient moins de $1/30$ U. A. ;

La plupart moins de $1/50$ U. A.

Seul, le sérum d'un sujet porteur de diphtérie bénigne, guérie en 36 heures, présentait un taux intermédiaire entre $1/10$ et $1/30$ U. A.

RAMON en conclut: « Le cas de ce sujet, unique dans nos observations, nous montre qu'un taux d'antitoxine, même légèrement supérieur à $1/30$ U. A., n'est pas toujours suffisant pour mettre complètement et sûrement le sujet qui le possède à l'abri de l'infection diphtérique. Il peut, cependant, le protéger contre l'intoxication. » Nous reviendrons plus loin sur ce fait.

Au cours d'une diphtérie moyenne ou grave, le taux antitoxique s'abaisse en quelques jours, anergie transitoire sans doute, avec réaction de Schick positive. Il est *exceptionnel* de constater un défaut de parallélisme entre les deux tests de l'immunité. L'équation que nous écrivions tout à l'heure est donc digne d'être considérée en pratique comme une constante.

Il est remarquable seulement que le taux antitoxique du sérum est plus sensible que la réaction cutanée, ses marges de variation au-dessus de $1/30$

d'unité (1/10, 1, 2, 4, 10 unités, etc.), ne correspondant qu'à des aspects variables du Schick intense ou léger.

Une autre réaction extrêmement sensible est constituée par l'ANATOXI-RÉACTION de ZÖLLER, que celui-ci considère comme traduisant une allergie vis-à-vis du bacille de LÖEFFLER. Cette réaction est remarquablement étudiée par MUFFANG, dans sa thèse de 1926 :

« Notons tout d'abord que la réaction de Schick est « purement toxinique », elle traduit la résistance de l'organisme à l'égard de la toxine mais non de la maladie diphtérique.

L'anatoxi-réaction est quelque chose de bien différent. Son nom a induit en erreur bien des gens, qui ont cru que l'anatoxine en constituait l'élément spécifique. Il n'en est rien : nous savons que son injection en quantités énormes ne provoque jamais de réaction chez le cobaye.

Autre chose nous en avertit, c'est son rigoureux parallélisme avec la fausse réaction de Schick, laquelle coexiste souvent avec la vraie. Si l'on admet que le Schick est une réaction toxinique et c'est un fait maintenant hors de doute, il faut admettre aussi que la fausse réaction de Schick et par conséquent l'anatoxi-réaction est autre chose.

M. Zoeller a élucidé la question : substituons à l'anatoxine une culture très diluée de bacilles diphtériques stérilisés et lavés, nous obtenons encore les mêmes résultats ; donc la réaction à l'anatoxine est spécifique des protéines diphtériques qu'elle contient. Un sujet au Schick fortement positif qui n'a jamais été de sa vie en contact avec un bacille diphtérique n'est pas sensibilisé aux protéines diphtériques. Aussi les traces infimes qu'on lui injecte en même temps que l'anatoxine ne déclenchent aucune réaction : l'anatoxiréaction de Zoeller reste chez lui négative (réceptif neuf).

Au contraire, voici un autre sujet au Schick positif, peut-être un peu moins fortement que le précédent. A la différence du premier, il a subi une légère atteinte du bacille diphtérique : chez lui, l'injection d'anatoxine déterminera, par une sorte d'anaphylaxie locale, une violente réaction : il aura ce que nous appellerions volontiers un « Zoeller » fortement positif (réceptif allergique).

Comment dans un milieu épidémique se comporteront ces deux sujets ? Ce sera le premier qui contractera la diphtérie, et quant au second, on le retrouvera, quelques mois plus tard, doué d'un Schick négatif.

Nous venons de schématiser. Allons encore plus loin dans l'étude de la réceptivité à la diphtérie. Parmi nos sujets à Schick positif, donc réceptifs, à anatoxi-réaction négative, donc anergiques, tous ne seront pas frappés et parmi les victimes, toutes ne le seront pas également ; c'est que, à côté de la présence chez un sujet d'antitoxine diphtérique, il faut envisager son aptitude à en produire sous une stimulation définie : c'est la réactivité naturelle, inégale extrêmement d'un homme à l'autre et parfois absente totalement comme chez ces malades qui font des diphtéries récidivantes sans jamais s'immuniser.

Ce sont ces malades qui mettent une borne à l'efficacité de la vaccination antidiphtérique.

Du reste, si nous étudions l'anatoxiréaction chez les sujets à Schick négatif, nous constatons les mêmes différences : les uns ont une anatoxiréaction positive : ce sont ceux dont l'immunité est de fraîche date ; les autres sont négatifs : leur immunité, puissamment installée neutralise si promptement les protéines diphtériques qu'elles n'ont pas le temps de déclencher une réaction.. Pour preuves on peut invoquer à l'appui de cette conception que dans un même milieu le type des sujets observés évolue au fur et à mesure que leur exposition à l'épidémie est plus récente.

Au début d'une épidémie légère, nombreux sont les su-

jets réceptifs et neufs (Schick positif, anatoxiréaction négative).

Si l'épidémie est plus intense, on observera un fort pourcentage de sujets allergiques, à Schick positif mais à anatoxiréaction négative, tandis que les sujets neufs deviennent l'exception. Que cette forte épidémie se prolonge : les hommes auront acquis pour la plupart l'immunité (Schick négatif) et seront encore en pleine allergie (anatoxiréaction positive) ».

Voilà l'essentiel de ce qui se dégage des observations faites en Rhénanie par M. ZÖLLER. Ces vues semblent pleinement confirmées par les observations faites par MM. LEREBoullet, Boulanger-Pilet et Lelong sur des sujets à différentes étapes de la maladie.

Voici les tests de l'immunité antidiphtérique : elle est variable, cette immunité. Il est évident que ses tests varient avec elle. Qu'on ne vienne donc pas nous dire qu'ils ont induit en erreur ; ils ne peuvent, en effet, mesurer l'état de réceptivité d'un sujet à plusieurs semaines, à plusieurs mois d'intervalle, et Dopter pense que les résultats du Schick ne sont valables que pour la période où il a été pratiqué. A ce moment, ils ont au contraire une grande valeur. Il ne faut donc pas se fonder sur une réponse ancienne de plusieurs mois, ou de quelques semaines, chez un sujet qui, antérieurement réfractaire, a pu traverser, souvent à son insu, une de ces phases troublées qui l'handicapent, qui peuvent le rendre à nouveau réceptif. Nous avons eu un vivant exemple de ce cas chez l'un de nos camarades, non vacciné, parce que Schick négatif. Six mois plus tard, sans nouveau Schick, il choisit tranquillement le service des conta-

gieux, et contracte une diphtérie. Le surmenage seul a pu suffire. ZLAGOTOROFF et KOSTEREFF ont montré, en effet, que des marches forcées étaient capables de transformer un Schick négatif en Schick positif chez des soldats immunisés qui redeviennent ainsi passagèrement réceptifs.

ZÖLLER nous donne, sur la valeur de la réaction de Schick, l'opinion suivante : « La constatation de deux réactions de Schick qu'une inoculation minime de 1/2 cc. suffit à négativer, est, à nos yeux, une preuve de plus que tous les Schick ne sont pas équivalents, ni devant la vaccination, ni devant l'infection. Quand on parle de défaillance du Schick, on songe aux rares sujets, Schick négatif, qui contractent la diphtérie. Mais ce sont aussi, dans une certaine mesure, de défaillances de la réaction de Schick, que tous ces sujets à réaction de Schick positive, qui, même porteurs de germes, ne contractent pas la diphtérie. Nous avons montré, au cours de nos recherches sur l'allergie diphtérique, que c'est souvent un contact microbien antérieur qui a engagé ces sujets réceptifs sur la voie de l'immunisation progressive. » En outre, toute poussée épidémique s'accompagne d'une poussée d'immunisation occulte, révélée par la réaction de Schick et le dosage des antitoxines du sérum.

Cette question de la valeur du Schick se présentera bientôt à nouveau à propos des résultats de la vaccination.

Et les paroles de ZÖLLER nous font passer du laboratoire à la vie courante, c'est-à-dire à l'utilisation pratique de l'anatoxine ;

« Des inconnues persistent — autre chose est de produire de l'antitoxine chez un animal, autre chose est de négativer des réactions de Schick, autre chose est de mettre une collectivité à l'abri de la diphtérie. Sans doute on peut dans une certaine mesure raisonner de l'un des systèmes de recherches à l'autre ; mais lorsqu'on passe du laboratoire à la clinique, puis de la clinique à l'application collective, on fait entrer dans le problème des éléments de plus en plus complexes ; le temps doit nous aider à les dissocier.

Une des données les plus curieuses de la vaccination antidiphtérique est que cette vaccination purement antitoxique met à l'abri de la toxi-infection diphtérique. Cette proposition est-elle toujours absolument vraie ; l'avenir nous dira s'il faut l'accepter sans réserves.

Nous ne saurions actuellement formuler une conclusion. Mais il nous semble que ce n'est pas dépasser l'enseignement des faits que de conseiller la hardiesse dans la diffusion et l'application de cette méthode, tout en gardant dans la récolte et l'interprétation des résultats toute la prudence encore nécessaire. »

CHAPITRE IV

Utilisation pratique de l'anatoxine

I. — Les indications et la technique de la vaccination peuvent être résumées par les questions que voici :

Qui, quand, et comment vacciner ?

A. — *Qui, et quand vacciner ?*

1° LES INDICATIONS, aujourd'hui très solidement établies, varient avec les conditions physiologiques et pathologiques des sujets.

L'âge optimum est entre 1 et 6 ans. Tous les enfants devraient être vaccinés à 18 mois, âge où les incidents ne sont pas à craindre, et où l'immunité se crée facilement. Avant 6 ans, les accidents sont inexistantes si l'on ne s'adresse pas à des malades.

Après 1 an, RAMON, NOUREDINE, Mlle ERBER l'ont encore montré récemment, l'enfant est toujours très

sensible à la diphtérie, s'immunise facilement. La réceptivité apparaît à peu près à l'âge de 6 mois (ZÖLLER).

Avant 1 an, inutile d'intervenir, bien que certains auteurs vaccinent à partir de 6 mois, nous avons vu que le nourrisson est à la fois anergique et porteur d'immunité héréditaire. RIBADEAU-DUMAS, LOISEAU et TISSERAND ont essayé de vacciner un certain nombre de femmes enceintes, pour conférer à leurs nourrissons une immunité héréditaire plus solide ; ces essais sont restés vains.

ESTRADÈRE vaccine, lui aussi, les femmes enceintes avec réaction de Schick avant et après ; il a, en outre, vacciné les mères nourrices, mais sans résultats chez les nourrissons.

L'âge de 6 ans dépassé, l'immunisation vaccinale s'établit facilement, secondée par l'immunisation occulte à laquelle est constamment soumise l'enfance des villes depuis la naissance.

Mais déjà les réactions augmentent de fréquence et d'intensité sans qu'il y ait lieu de s'en alarmer.

Après 10 ans, elles deviennent de plus en plus importantes à mesure que le sujet avance en âge. A la puberté, elles sont presque aussi violentes que chez l'adulte.

En pratique, il faut vacciner l'enfance jusqu'à 10 ans, de préférence entre 18 mois et 6 ans. Après la 10^e année, on ne vaccinera que des sujets présentant une réaction de Schick positive.

Dans les écoles maternelles de Lyon, on vaccine les enfants jusqu'à 6 ans, sans jamais aucun ennui.

A Giens, nous avons vacciné jusqu'à 14 ans, mais n'avons observé que de rares réactions.

L'état de santé des enfants n'est pas un facteur négligeable dans le succès d'une vaccination.

Elle doit s'adresser :

1° *Aux enfants normaux, bien portants.*

Quand ?

a) *Systématiquement, pour éviter les diphtéries dans les collectivités ou dans les familles.*

b) *En milieu épidémique*, la vaccination est particulièrement précieuse. Tout médecin a le devoir de l'encourager et de la diffuser, car, ainsi que l'a établi ZÖLLER, qui a le mérite de l'avoir, le premier, utilisée en grand, si, dans un certain nombre de cas, on s'adresse à des sujets déjà contaminés, l'intervention se montrera efficace dans l'immense majorité des cas en protégeant les sujets sains contre la maladie. Elle peut, en tout cas, ne laisser éclore que des diphtéries bénignes. ZÖLLER, dans les milieux contaminés où il opère, remarque le premier, nous l'avons vu, une certaine collaboration entre l'infection occulte et la vaccination.

En pratique, dans les milieux contaminés, l'injection préventive de 1.000 unités antitoxiques (10 cc. de sérum antidiphtérique) pourra seule produire une immunisation immédiate. Celle-ci, éphémère (3 à 4 semaines), sera complétée par l'anatoxine : la première injection de vaccin se fera quelques minutes

avant le sérum, ou mieux (LOISEAU) une heure avant. La deuxième et la troisième injections seront effectuées dans les délais habituels. L'anatoxine peut être utilisée seule ; injectée dès l'apparition des premiers cas, elle immunise les sujets en 6 semaines et s'oppose au développement d'une épidémie.

2° *Les enfants chétifs*, à état général médiocre sans tares organiques décelables, seront vaccinés dans les mêmes conditions que les enfants sains.

3° L'anatoxine s'adresse même aux tuberculeux osseux, torpides, ou même évolutifs, aux pulmonaires, non ou peu évolutifs. Elle ne donne pas le coup de fouet redouté dans la plupart des cas : à Berck, M. et G. MOZER ont vacciné plus de 3.000 tuberculeux osseux graves, ainsi qu'à Giens, nous l'avons fait sur une plus petite échelle. Au Perron, NOVÉ-JOSSERAND, THÉVENON et AMIC s'adressent aux petits pulmonaires en évitant les phases évolutives. Dans la plupart des instituts pour tuberculeux, la vaccination est instaurée et, là où elle sévit, la diphtérie ne sévit plus. Certains auteurs, ZELLER, MARTIN, LOISEAU, LAFAILLE, en Italie la Doctoresse PAVIA, se demandent si ces malades sont susceptibles de s'immuniser. Peut-être le sont-ils moins que d'autres, mais, pour certains, leur Schick est régulièrement négativé. NOVÉ-JOSSERAND, THÉVENON et AMIC, à Lyon, de même qu'à Paris, MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE, ont bien noté quelques accidents : pertes de poids fréquentes, réactions locales vives, réactions thermiques plus ou moins prolongées, chez des tuberculeux ouverts, mais sans retentissement sur les lésions. Ces accidents, légers, ne tirent pas à consé-

quence dans la majorité des cas ; nous en avons eu la preuve à Giens, et la Doctoresse PAVIA, qui a étudié la question d'une manière très méthodique, conclut que :

1° La vaccination est utile chez les tuberculeux qui peuvent voir s'aggraver leurs lésions, au cours d'une diphtérie ;

2° Les enfants tuberculeux ne sont pas réfractaires à la vaccination.

On est simplement en droit de se demander si la durée de l'immunité est aussi longue que celle des sujets normaux. Une aggravation dans leur état peut rendre facilement anergiques ces sujets fragiles, et même peuvent-ils, à ce moment, être réfractaires à toute immunisation active. La vaccination est donc indiquée chez les tuberculeux peu évolutifs.

En règle générale, les malades chroniques, sans atteinte du rein : les hérédos-syphilitiques, les porteurs de pneumopathies, les hépatiques, les cardiaques bien compensés, sans albuminurie, doivent être vaccinés sous une surveillance attentive. La diphtérie est beaucoup plus dangereuse pour eux qu'une réaction vaccinale possible.

3° L'anatoxine doit enfin être administrée systématiquement chez les *diphtériques guéris* ou chez ceux qui conservent un Schick positif : loin d'être constamment immunisante, nous savons que la diphtérie laisse un certain nombre de sujets réceptifs après son passage. Si, au cours même de la maladie, une vaccination est discutable, elle est, au contraire, indispensable chez les diphtériques guéris, à moins que

leur taux antitoxique s'élève spontanément. C'est rare. Il faut cependant attendre quelque temps, un mois au moins, après la guérison de l'angine, pour que le sujet ait récupéré sa réactivité. En pratique, lorsqu'on ne peut utiliser le Schick, on vaccine systématiquement tous les diphtériques guéris, sans séquelles organiques (reins). L'infection et la vaccination collaborent.

4° Restent les diphtéries bénignes chez les vaccinés, ou même moyennes, justiciables souvent d'une injection d'anatoxine, supplémentaire seulement. Il suffit souvent d'une injection de rappel, stimulant la réactivité, pour provoquer le bond antitoxique nécessaire. (V. chap. V.)

En pratique, nous pensons que, *dans tous les cas de diphtérie, chez les vaccinés* (correctement ou non), l'injection de rappel doit être pratiquée dès le début, aussi importante que l'injection de sérum, *quelle que soit la gravité de la manifestation lœfflerienne*. C'est dans ce cas seulement que la *diphtérie constitue une indication de la vaccination* qui, aussi vite que le sérum, provoquera un bond antitoxique, dû à cette précieuse qualité acquise par les vaccinés : la réactivité de ZÆLLER. (Commission de la Société de Pédiatrie, mai 1930).

2° LES CONTRE-INDICATIONS de la vaccination par l'anatoxine, relatives ou absolues, ne doivent pas être méconnues, si l'on ne veut pas s'exposer à de graves mécomptes :

a) *Contre-indications relatives.*

1° *Les adultes et les grands enfants*, même bien portants, sans tares apparentes, ne seront immunisés qu'avec prudence, car les réactions, chez eux, sont quelquefois violentes : interdisant la vaccination complète elles peuvent laisser à leur suite des séquelles, rénales en particulier. On ne vaccinera donc, forcé par les circonstances, que les porteurs de Schick positif (BERTOYE).

2° *Il ne faut pas vacciner les enfants porteurs de maladies infectieuses aiguës fébriles* : typhoïde, scarlatine, rougeole, grippe, par exemple, pour deux raisons que voici :

a) Ce sont des *maladies anergisantes*, surtout les deux dernières, et malgré les recherches de RAMON et ZÜLLER, malgré l'opinion de RENAULT, il semble qu'il vaille mieux attendre 15 jours à 1 mois après la guérison, que l'organisme ait récupéré son pouvoir de réactivité.

Si l'on veut prévenir l'éclosion possible d'une diphtérie compliquant une rougeole, une grippe, etc., il vaut beaucoup mieux avoir recours au sérum il apporte à l'organisme les immunisines qui protégeront instantanément et passivement l'organisme malade, ou bien aux deux méthodes associées.

b) Au cours de ces infections, *l'état général est toujours plus ou moins compromis*, la fièvre débilite encore le malade, une vaccination pourrait aggraver cet état. Et puis, surtout dans la scarlatine, il existe souvent une *atteinte rénale*, décelable ou non clinique-

ment, capable d'engendrer, sous l'action du vaccin, des accidents *rénaux graves*. Le rein est, en effet, particulièrement sensible à l'anatoxine, il ne faut pas le frapper encore lorsqu'il est déjà atteint par la néphrite scarlatineuse avérée ou latente.

3° En outre ces différentes maladies infectieuses, scarlatine en particulier, créent trop souvent chez leur victime une *tendance hémorragique*, il vaut donc mieux ne pas introduire encore chez eux une substance susceptible parfois — rarement — de provoquer du purpura ou des hématuries (cf. accidents de la vaccination).

4° Quant à la *diphtérie* elle-même, survenant chez un enfant non vacciné, elle s'oppose relativement à la vaccination.

5° Certaines *tuberculoses fibro-caséeuses* ont pu subir une poussée évolutive à l'occasion de la vaccination (NOVÉ-JOSSERAND) ainsi interrompue. Notre Maître BERTOYE, à l'école d'infirmières de la Charité (adultes jeunes), a vu une évolution pulmonaire prolongée avec température élevée pendant un mois, chez une ancienne pleurétique. Il faut être par conséquent très réservé dans la vaccination de certains tuberculeux pulmonaires et s'abstenir si on a lieu de craindre, de par le caractère des lésions, une évolution grave.

MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE, au cours des vaccinations instituées dans les Sanatoria de Saint-Trojan, Champrosay, Banyuls, etc., ont constaté cependant

que les tuberculeux s'immunisent moins vite et moins bien que les sujets sains.

b) *Contre-indications absolues*

a) Ce sont les *grands fébricitants* quels qu'ils soient, en particulier les *tuberculeux* très graves. De même les porteurs de suppurations, les dégénérescences amyloïdes, les cachexies avancées, qu'une vaccination trouverait inertes, ou à qui elle donnerait le coup de grâce.

b) Les *tarés* et certains débiles (choréiques, LOISEAU), les cardiaques mal compensés et surtout les *porteurs de lésions rénales*, méconnues ou avérées, spécifique, tuberculeuses ou autres, les *hémophiles* graves, ceux dont la coagulation sanguine est vicieuse pourront de même être surveillés.

C'est, sans aucun doute parce qu'on n'a pas assez pris garde à certaines tares rénales qu'on a observé des accidents.

L'analyse d'urines systématique, l'exploration soigneuse des antécédents : scarlatine ou angine suspecte, purpura ou hémorragies incoercibles, une syphilis parfois, ne devront jamais être omises dans la pratique courante.

RAMON, le premier, préconise ces précautions toujours observées par MOZER, à Berck, par nous à Giens, où la vaccination, pratiquée en grand, provoque vraiment une très minime proportion d'accidents.

B. — *Comment vacciner ?*

Technique de la vaccination par l'anatoxine.

Diverses *voies d'administration* de l'anatoxine ont été préconisées dans les divers pays, nous tenons à insister à peu près exclusivement sur :

1° La *voie sous-cutanée, véritable sujet de notre travail*. — Cette méthode est la plus sûrement immunisante, et de beaucoup la plus répandue à l'heure actuelle. Si elle a le défaut d'être moins maniable que certaines autres méthodes, ses résultats éloquentes emportent les suffrages, ainsi que vont nous le dire les statistiques.

Le vaccin antidiphthérique ou anatoxine est un liquide limpide, coloré en vert pour éviter la confusion avec le sérum, par quelques gouttes de bleu de méthylène.

Il est réparti en ampoules, vérifiées avant leur sortie du laboratoire. Elles sont de deux types :

Ampoules de 10 cc. pour les collectivités ;

Ampoules par boîtes de trois, respectivement de :

1/2, 1, 1 1/2 cc.

pour les vaccinations individuelles. Ce liquide se conserve longtemps, les ampoules portent sa date d'emploi limite.

Comment allons-nous l'utiliser ?

La technique de la vaccination doit être appliquée selon des règles d'une rigoureuse précision, elles découlent des aperçus théoriques qui ont rempli les pages précédentes de ce travail. Il faut les suivre à la

lettre, si on veut obtenir une immunité suffisante et ne pas voir éclore des diphtéries chez les soi-disant vaccinés.

Voici donc la *technique* courante aujourd'hui, nous dirons en même temps quelques mots de ses variantes.

La *première injection* d'anatoxine est de 1/2 cc. Elle se fait par voie sous-cutanée, dans la région scapulaire, afin de diminuer la gêne produite par la réaction locale possible et non à la cuisse pour éviter des décollements musculaires (1).

La *deuxième injection* est de 1 cc.

Elle sera pratiquée TROIS SEMAINES AU MOINS après la première.

Il est indispensable de se souvenir qu'un intervalle de quinze jours est *insuffisant*, entre ces deux premières piqûres. Il faut laisser à l'organisme le temps de se créer une réactivité capable de répondre à la deuxième sollicitation vaccinale. L'intervalle de 15 jours a été utilisé très fréquemment durant toutes ces années écoulées, et ses résultats se sont montrés nettement insuffisants, l'éclosion de diphtéries chez les sujets pseudo-vaccinés en est une preuve (Cf. Diphtérie des vaccinés).

L'augmentation de l'intervalle (80 jours dans un cas vacciné à Giens), s'il n'est pas trop allongé et si le sujet n'a pas le temps de contracter dans l'intervalle une maladie anergisante, ne semble guère nuire à la faculté de réactivité.

(1) Il est inutile de décrire la technique de l'injection, qui n'a rien de particulier. Signalons cependant, ici, le dispositif de CAMUS, présenté à l'Académie de Médecine, simplifiant la technique dans les vaccinations en grand.

RAMON, au contraire, rapporte le cas de deux enfants qui reçurent 3 injections d'anatoxine avec un intervalle :

Pour le premier de 15 mois entre les deux premières piqûres ;

Pour le deuxième, de 13 mois entre les deux premières piqûres.

Chez ces enfants, loin d'être inefficace, l'anatoxine a produit un sérum très riche en antitoxine (plus de 1 U. A.).

Dans certains cas, on peut tirer parti de cette circonstance, nous le verrons.

Un fait troublant, pourtant, s'est dressé devant nous. Compulsant les observations de diphtéries chez les vaccinés dans le service de notre Maître le Professeur CHALIER, nous avons relevé 11 cas sur 23 où l'intervalle était allongé. Peut-être n'est-ce qu'une coïncidence, peut-être au contraire l'intervalle trop long favorise-t-il une baisse du taux antitoxique. Nous ne pouvons conclure, mais il faut retenir que l'intervalle optimum de 3 semaines ne doit pas être trop allongé (plus de 5 semaines).

La *troisième injection* de 1 cc. 5 sera pratiquée 15 JOURS APRÈS LA SECONDE, et, là encore, le délai doit être respecté, pour les mêmes raisons. Un simple exemple nous semble éloquent : MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE obtiennent 89,5 % de succès si la troisième piqûre est faite 8 jours après la deuxième.

Mais 97 % si 15 jours se sont écoulés.

Un point à ne pas négliger, est que cette troisième

injection ne doit jamais être omise. Elle fait, indéniablement partie d'une vaccination correcte.

Certains auteurs la suppriment lorsque le Schick s'est montré négatif après la deuxième, d'autres cherchent simplement à abréger le temps nécessaire à la vaccination ou à éviter des réactions vives.

Mais les travaux modernes, si nombreux que nous renonçons à les citer tous (RAMON, DEBRÉ, DARRÉ, MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE, LEREBoullet, JOANNON, WEILL HALLÉ, etc.) sont prêts à souscrire d'une façon éclatante à la très grande supériorité des 3 piqûres d'anatoxine. *Six semaines* sont donc nécessaires à la création de l'immunité.

En pratique, la technique de la vaccination correcte est la suivante :

1° TROIS INJECTIONS SOUS-CUTANÉES D'ANATOXINE A DOSES DE 0 CC. 5, 1 CC. ET 1 CC. 5.

2° INTERVALLE de :

TROIS SEMAINES entre les deux premières piqûres ;

DEUX SEMAINES entre les deux dernières piqûres.

TOUTE DÉROGATION A CETTE RÈGLE PRÉCISE ENTRAÎNE UNE VACCINATION INCORRECTE, PARTANT, PEU SÛRE DANS SES RÉSULTATS.

Quelques chiffres appuient la loi que nous venons d'exprimer ; nous renonçons à les citer tous.

Voici, en quelques mots, d'abord, le résultat des expériences de DARRÉ. Nous les reproduisons à titre d'exemple de l'efficacité de l'anatoxine, même en dehors du système vaccinal.

Il étudie ce qui se passe chez les sujets à Schick négatif. Avec une seule injection l'anatoxine, leur pou-

voir antitoxique passe de moins de 1/10 U. A., à 4, 10, 20 unités au bout de 2 mois. Avec 2 injections, on peut atteindre 50 unités antitoxiques en 7 semaines, le taux retombant à 25 unités 4 mois plus tard. Chez des sujets à Schick positif les résultats sont superposables, le Schick devenu négatif. Mais DARRÉ insiste lui aussi sur le fait que la troisième injection est indispensables. ROUBINOVITCH conclut de même.

Suivent quelques-uns des pourcentages de sujets immunisés par une vaccination correcte, ou incorrecte. Tous sont à peu près superposables et fondés sur l'étude de la réaction de Schick, correspondant, du reste, à la forte diminution de la morbidité. D'Hour, dans sa thèse de 1925, rapporte les statistiques de divers auteurs. ROUBINOVITCH, LOISEAU et LAFAILLE obtiennent :

37 % d'immunisation après une injection.

81 % d'immunisation après deux injections.

98,8 % d'immunisation après trois injections.

LEREBOULLET et JOANNON obtiennent 100 % après trois piqûres en deux mois.

En Belgique, HENSEVAL et NÉLIS (1924) ont 93,7 % après trente-cinq jours et une seule injection.

ZÖLLER, opérant en milieu contaminé, a 100 % de succès après trois injections.

LEREBOULLET, BOULANGER-PILET et GOURNAY, en 1926, ont 95 % d'immunisation, après deux piqûres ; 100 % d'immunisation, après trois piqûres.

LESNÉ, la même année, a 90 % après deux piqûres, mais ne parle pas des résultats de la troisième.

En 1928, MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE ont :

64 % de leurs sujets réceptifs après une injection, soit 36 % de vaccinés.

12 % de leurs sujets réceptifs après deux injections, soit 88 % de vaccinés.

3 % de leurs sujets réceptifs après trois injections, soit 97 % de vaccinés.

ZÖLLER et VAILLANT ont 99,4 % d'immunisés.

Enfin, RAMON apporte en 1928, des résultats concordants avec :

96 à 100 % d'immunisation après trois piqûres en six semaines à deux mois (en respectant les intervalles).

Un mot encore concernant les intervalles. La notice qui accompagne les ampoules de vaccin conseille des intervalles de quinze jours ou de trois semaines entre les injections. Nous avons demandé à M. RAMON son avis à ce sujet. Voici sa réponse : « Peut-être celui qui l'a rédigée (car ce n'est pas moi-même), a-t-il voulu rendre l'application de la méthode plus pratique ? Dans tous les cas j'ai toujours préconisé un intervalle de *trois* semaines entre les deux premières injections et de quinze jours ou trois semaines entre la deuxième et la troisième, l'expérimentation m'ayant montré que c'était le délai optimum ».

M. LOISEAU est moins catégorique, mais se rallie cependant à cette opinion du Maître. Notre modeste expérience nous ayant montré avec une netteté troublante (voir notre article sur la Diphtérie des vaccinés), la supériorité d'un intervalle fixe optimum, nous préconisons le respect absolu de ce délai, dans la pratique.

Des statistiques toutes récentes, qu'ont bien voulu nous envoyer, d'une part M. RAMON, d'autre part M. LOISEAU, sont absolument confirmatives : 1 mois environ après 3 injections faites correctement, 96 % des sujets sont immunisés, et restent immuns de longues années.

Des voix discordantes — dans une certaine mesure — se sont tout de même fait entendre.

Les résultats éloignés de la vaccination pourraient être envisagés à un triple point de vue :

Pour DARRÉ, l'antitoxine du sérum ne tarderait pas à tomber, après un an, à un chiffre très bas.

Pour ZÖELLER, la réaction de Schick redeviendrait positive dans un cas sur 7.

La réactivité acquise est intacte cependant, et une seule injection de 0 cc. 5 d'anatoxine « suffit pour rebâtir en moins de huit jours, l'appareil de défense, au complet ».

Les deux premiers points que nous avons voulu rapporter, sont discutables, infirmés catégoriquement par les recherches récentes de RAMON et de ses collaborateurs.

Aucun fait récent n'est venu les infirmer à leur tour, sauf, peut-être, l'augmentation marquée du nombre et de la gravité des diphtéries dans le monde entier, lors des années 1929-1930.

La Société des Nations alertée a réuni son Comité d'hygiène, pour étudier l'immunisation contre la diphtérie à l'aide de l'anatoxine. Composé de RAMON, DEBRÉ, M. et G. MOZER, Mlle PETOT, Mlle PRIEUR et

NELIS, le Comité a émis un rapport dont la première partie se trouve dans les lignes qui suivent :

Nos remerciements vont au Docteur RAMON, qui nous a comblée des fruits de ses travaux.

II. — Essais de perfectionnements apportés à la méthode d'immunisation par l'anatoxine

Pour faire œuvre aussi parfaitement utile que possible, il importe de chercher à réduire, sinon à rendre nul le reliquat de sujets insuffisamment immunisés. Plusieurs moyens peuvent être tentés :

1^o INJECTIONS SUPPLÉMENTAIRES D'ANATOXINE

« Le premier moyen qui semble indiqué pour arriver à ce résultat c'est d'effectuer une injection supplémentaire. C'est ce qui a été fait au cours d'essais de vaccination poursuivis ces dernières années, à l'Hôpital Maritime de Berck.

En 1928, une épreuve de Schick est effectuée chez 500 enfants de cet hôpital vaccinés au cours de l'année 1927. Chez 25 d'entre eux, soit 5 %, l'épreuve est positive. Une quatrième injection d'anatoxine sous le volume de 1 cc. 5 est faite à ces 25 sujets. L'épreuve de Schick pratiquée à nouveau deux mois après cette injection se révèle négative chez 23 enfants et positive chez deux seulement. A la suite de ces constatations, les entrants à l'Hôpital Maritime sont systéma-

tiquement soumis à l'épreuve de Schick après les trois injections d'anatoxine, ceux qui présentent encore une réaction positive reçoivent une *quatrième injection*.

L. MARTIN, G. LOISEAU et A. LAFAILLE opèrent de semblable façon dans diverses collectivités (en particulier à l'école primaire départementale de Vitry) et se déclarent très satisfaits des résultats obtenus.

Mais l'emploi de ce procédé de la quatrième injection avec ou sans épreuve de Schick préalable est limité à certaines collectivités ou à certains cas, il semble impossible de le généraliser. On connaît en effet les difficultés auxquelles on se heurte dans la pratique courante pour mener à bien la vaccination avec les trois injections qu'elle comporte. Il n'est pas toujours facile de persuader les parents de la nécessité absolue des trois injections, et d'obtenir que les enfants soient présentés à trois séances successives...

Il est cependant dans un ordre d'idée voisin une pratique à recommander, c'est celle de l'INJECTION DE RAPPEL ; à ce titre, une quatrième injection est effectuée par nombre d'opérateurs, en particulier par R. DEBRÉ un an ou plus après la vaccination. Cette injection de rappel permet non seulement d'effacer le petit nombre des vaccinés non immunisés par les trois injections d'anatoxine faites auparavant, mais elle renforce considérablement, ainsi que cela a été montré à de multiples reprises, le degré d'immunité que possèdent les sujets déjà immunisés... »

Cette pratique de l'injection de rappel doit être mise en œuvre aussi souvent que faire se peut et devrait devenir systématique (RAMON, juillet 1931).

2° AUGMENTATION DE L'INTERVALLE ENTRE LES INJECTIONS

L'intervalle de 3 semaines représente-t-il un optimum ou peut-on, en l'augmentant encore, accroître suffisamment l'immunité, pour obtenir, après 2 injections seulement, la réduction et même la disparition du minime pourcentage d'individus vaccinés et incomplètement immunisés ?

Au cours de nouveaux essais, les auteurs ont montré que 90 % des enfants vaccinés à 5 semaines d'intervalle acquièrent un Schick négatif, après 2 injections. Ces résultats sont sensiblement équivalents à ceux obtenus après 3 semaines, ce dernier intervalle semblant bien représenter l'optimum.

3° ACCROISSEMENT DES DOSES INJECTÉES (En unités anatoxiques)

« Tout dernièrement encore, il a été effectué avec P. NÉLIS des essais comparatifs d'immunisation avec des échantillons d'anatoxine de valeur très différente. Chez un groupe d'enfants qui avaient reçu deux injections de 0 cc. 5 et 1 cc. d'anatoxine titrant 5 et 7 unités, 80 % présentent une réaction de Schick négative. Par contre, chez un autre groupe de sujets vaccinés dans les mêmes conditions, mais avec des échantillons d'anatoxine titrant 12 et 15 unités, l'épreuve de Schick se montre négative chez 95 % d'entre eux. Un tel essai affirme donc très nettement la relation étroite qui existe entre la valeur de l'anatoxine en unités anatoxiques et le pourcentage de sujets immunisés.

Tenant compte de ces considérations et de ces résultats, nous sommes donc amenés, pour essayer de nous rapprocher du taux maximum, 100 %, de sujets immunisés, à accroître les doses d'unités anatoxiques injectées au cours de la vaccination. Cet accroissement des doses, nous pouvons chercher à le réaliser de différentes façons.

Nous pouvons, par exemple, injecter, sous le volume habituel, des échantillons d'anatoxine aussi riches que possible en unités anatoxiques. Ceci pose tout d'abord le problème de l'amélioration de la valeur antigène intrinsèque de l'anatoxine et, au préalable, de la toxine qui sert à préparer cette dernière. Or, une telle amélioration a pu être réalisée dans des proportions appréciables durant ces derniers temps.

Nous pouvons encore, pour accroître le nombre d'unités anatoxiques injectées, augmenter le volume des doses.

Nous pouvons enfin combiner les deux moyens que nous venons d'indiquer et injecter des volumes plus considérables d'échantillons d'anatoxine ayant une valeur en unités anatoxiques, plus élevée. C'est ce mode combiné que nous avons adopté pour nos essais cherchant à augmenter ainsi nos chances de succès, cherchant en outre à nous rendre compte des difficultés pratiques que pouvaient éventuellement entraîner ces modifications maxima apportées à la technique habituelle.

Parmi les améliorations que nous avons cherchées à apporter à la technique habituelle, celle qui consiste

à accroître les doses d'unités anatoxiques injectées, permet de conférer à 100 % des individus vaccinés l'immunité que traduit la réaction de Schick négative. Les nombreux dosages d'antitoxine effectués à cette occasion nous ont fait connaître en outre que, grâce à cette amélioration de technique, le degré d'immunité de chaque sujet est très sensiblement plus élevé qu'avec les doses jusqu'ici utilisées.

Des résultats acquis au cours de ces essais, au point de vue de l'immunité conférée, sont confirmés par ceux obtenus dans l'ordre épidémiologique : diminution considérable de la morbidité, disparition de la mortalité. Ces résultats montrent clairement comment doit être mise en œuvre la méthode de vaccination par l'anatoxine pour réaliser dans les limites compatibles avec les exigences pratiques et avec le maximum de chances de succès la prophylaxie générale de la diphtérie. »

La toute récente communication faite à la Société Médicale des Hôpitaux par DEBRÉ, RAMON, M. et G. MOZER et Mlle PRIEUR est un autre aspect des travaux apportés à la Société des Nations et les complète. Utilisant l'anatoxine améliorée, telle qu'on la délivre actuellement, les auteurs se servent des doses de :

1 cc., 2 cc. et 2 cc.

qu'ils conseillent de pratiquer couramment.

265 fois sur 265 essais, les auteurs ont obtenu la négativation du Schick, et, en outre les dosages d'antitoxine dans le sérum de ces vaccinés ont montré un

taux bien plus élevé que lorsqu'on emploie la méthode usuelle. Et ceci, sans observer plus de réactions même chez les grands enfants et chez les tuberculeux évolutifs.

Au cours de cette même séance de juin dernier, le Professeur LEREBoullet soutient l'opinion de DEBRÉ et RAMON, il conseille d'*augmenter*, à l'avenir, *les doses d'anatoxine surtout pour les deux dernières injections*.

Il insiste, à nouveau, ainsi que GOURNAY, sur l'intervalle optimum de 3 semaines et conclut que c'est peut-être au respect strict de cet intervalle qu'est due sa proportion de 98 % de *succès durables*. Une statistique récente lui a révélé : aucune diphtérie chez les vaccinés et réactions de Schick restées négatives depuis la vaccination des 60 sujets examinés.

« Si réelles que soient les diphtéries chez les vaccinés, elles restent exceptionnelles quand la vaccination a été correctement faite. »

D'autres passages du rapport à la S. D. N., que nous renonçons à citer *in extenso*, ont trait à l'étude de vaccinations pratiquées systématiquement dans un dispensaire parisien et dans une localité industrielle où la diphtérie étend ses ravages : Décazeville.

L'anatoxine améliorée que les auteurs ont utilisée dans tous ces travaux, a donné des résultats bien supérieurs à ceux de l'anatoxine ordinaire, on vient d'en lire un exemple éclatant.

III. — Les variantes

Les variantes de la vaccination anatoxinique sont d'intérêts très divers.

Signalons en passant que certains auteurs italiens, par exemple, pratiquent des séries de piqûres, à doses moindres, à intervalles rapprochés. De même, NOVÉ-JOSSERAND espace les doses injectées à ses tuberculeux. Le Professeur MONRAD, de Copenhague, a bien voulu nous faire part de ses essais en cours. Ils ont pour but de vulgariser l'emploi d'une anatoxine « plus forte » dont une seule injection suffit. Les résultats sont déjà très encourageants. Cette méthode s'oriente certainement vers la formule de vaccination à venir.

Mais de beaucoup, la plus intéressante des modifications concernant encore la voie hypodermique, est la

MÉTHODE DES VACCINATIONS ASSOCIÉES

Elle est très couramment utilisée dans l'armée, avec d'excellents résultats, selon la technique mise au point et diffusée par ZÆLLER, par DOPTER. Elle est de plus en plus utilisée dans le public, et nombre de familles médicales ne sont vaccinées qu'ainsi ; à Lyon, par exemple, MEERSSEMAN vaccine ainsi les jeunes soldats.

Son point de départ, rappelé récemment à l'Académie de Médecine par DOPTER, est la constatation révélée par RAMON et ZÆLLER en 1926 que le pouvoir antigène des anatoxines est accru par l'addition de substances irritantes telles que le tapioca chez l'ani-

mal, et, chez l'homme le vaccin T.A.B. ou l'anatoxine tétanique, beaucoup moins employée d'ailleurs.

Sa technique est très simple, elle utilise, à la fois, le vaccin antityphoïdique T.A.B. et le vaccin antidiphtérique.

DOPTER l'a expérimentée récemment encore sur *cinq* régiments, avec d'excellents résultats (*deux* cas de diphtérie bénigne, malgré la persistance des contacts infectants, pas de cas de typhoïde).

On pratique 3 injections vaccinales, au niveau de la région sus-épineuse, à intervalle de 18 jours et de 15 jours.

On injecte un *mélange* extemporané de vaccin T. A.B. et d'anatoxine :

La première injection contient :

1/2 cc. d'anatoxine, et

1 cc. de T.A.B.

18 jours plus tard, la deuxième injection contient :

1 cc. d'anatoxine, et

1 cc. de T.A.B.

15 jours plus tard, la troisième injection contient :

1 cc. 5 d'anatoxine, et

1 cc. de T.A.B.

Cette technique d'immunisation présente sur la simple utilisation de l'anatoxine quelques avantages appréciables :

1° Elle ne provoque qu'un nombre moindre de réactions, qui restent surtout locales. Elle est, par conséquent, beaucoup mieux tolérée par la plupart des adultes, et *c'est à elle qu'on s'adressera dans les*

vaccinations des adultes (ZÖLLER, DOPFER, MARTIN, LOISEAU, LAFAILLE, MEERSSEMAN à Lyon).

2° Elle *renforce l'activité* de l'anatoxine. L'immunité est ainsi, à la fois plus intense, plus solide et s'installe beaucoup plus rapidement. Ces faits sont démontrés parce que le dosage d'antitoxine dans le sérum de tels vaccinés se montre très élevé et reste intact indéfiniment. En outre, le Schick est négativé beaucoup plus rapidement, et le nombre de diphtéries survenu après vaccination est tellement insignifiant qu'il peut être presque considéré comme nul (2 cas bénins sur 5 régiments, plus de 6.000 hommes, dans l'expérience récente de DOPFER).

Il est à prévoir que des perfectionnements apportés à cette technique, et des modifications diverses permettront, dans un avenir prochain, de ne vacciner qu'avec une seule injection vaccinale (travaux de RAMON et ses collaborateurs, de SCHMIDT, de MONRAD).

3° Elle permet en un seul temps une double immunisation, diphtérique et typhoïdique.

Ces avantages évidents expliquent son utilisation de plus en plus répandue; on peut en juger par les réponses faites à la communication de DEBRÉ, RAMON, MOZER et Mlle PRIEUR, à la Société Médicale des Hôpitaux en juin dernier, sur les perfectionnements apportés à la vaccination antidiphtérique.

CATHALA pratique systématiquement la vaccination associée chez les enfants de 15 à 18 mois, pourvu qu'ils soient sains, et ceci depuis 5 ans. 80 enfants ont été vaccinés sans ennuis à l'aide de la technique suivante :

 Injections à 20 jours d'intervalle :

La première : 1/2 cc. anatoxine + 1/2 cc. T.A.B.

La deuxième : 1 cc. anatoxine + 1 cc. T.A.B.

La troisième : 2 cc. d'anatoxine seule.

L'injection provoque, le plus souvent, une réaction fébrile éphémère à 38°5, 39°. Pour l'auteur, l'immunité antidiphthérique est ainsi renforcée ou triomphe plus facilement des résistances.

MM. MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE ont utilisé cette précieuse méthode dans une Ecole d'infirmières importante. Le Docteur LOISEAU nous a fait parvenir une étude sur ce sujet. Elle fut instituée en vue de réduire les vaccinations répétées qui s'accompagnent, chez l'adulte, de fortes réactions. Les réactions se sont montrées, lors de l'essai de 1926, plus fortes qu'avec l'anatoxine seule. Le taux des immunisées fut cependant de 100 %. Mais les réactions sont très variables avec les sujets, et, lors de la deuxième série des injections (1927), les auteurs n'ont pas observé une seule réaction fébrile forte au-dessus de 39°. Il existe toujours 100 % de vaccinées.

Les auteurs pensent que l'adjonction d'un vaccin microbien à l'anatoxine renforce son action. Les deux vaccins ne se nuisent en aucune façon. RAMON et ZELLER ayant démontré que leur valeur antigène spécifique se trouve entièrement respectée. L'immunité conférée est durable.

RIBADEAU-DUMAS et CHABRUN, se fondant toujours sur le principe des vaccins associés, avaient essayé en 1926, le mélange de petites doses de vaccin microbien et l'anatoxine, dans l'immunisation des nourrissons

Il est inutile d'insister davantage sur l'intérêt de cette méthode d'immunisation, qui réalise une immunité constante et que l'avenir sans doute consacrera, plus ou moins modifiée.

IV. — Les précautions nécessaires

Mais injecter un vaccin n'est pas toute la technique, des *précautions* sont, nous semble-t-il, indispensables. Très simples, elles sont capables, observées après chaque injection, systématiquement, d'éviter bien des ennuis, car il ne faut pas se dissimuler que si chez l'enfant jeune et sain les réactions générales sont exceptionnelles, elles sont plus fréquentes chez le grand enfant et peuvent se voir chez le petit taré.

Nous avons donc adopté, spontanément, à la suite d'observations personnelles, la ligne de conduite ci-après. Répétée à l'occasion de chaque piqûre, nous la décrivons ici, bien qu'elle fasse partie de la prévention des accidents.

1° Avant tout, un examen général sera pratiqué. Il ne faut pas négliger en particulier l'examen de la gorge et *l'analyse d'urines systématique*.

2° L'enfant reconnu apte à recevoir la vaccination, on le met *au repos*, étendu, dès après la piqûre, pendant 6 à 12 heures, au lit si des accidents se sont produits lors des séances précédentes.

La *température* est prise, le soir et le lendemain matin, plus longtemps si elle est anormale.

Nous faisons administrer à l'enfant, une *alimentation exclusivement liquide* : lait en petites quantités s'il est toléré d'ordinaire, bouillon de légumes maigre (poireaux, carottes) en abondance, jus de fruits, citronnades, orangeades, limonade. *Cette diète hydrique semble très importante*, capable en mettant les reins au repos, d'éviter l'imprégnation toxique toujours possible.

Si aucune réaction générale ne s'est produite (température, agitation, même albuminurie), si la température est tombée rapidement, la vie et l'alimentation normales (sans viande ni œufs pendant 24 heures toutefois) seront reprises dès le lendemain matin. L'enfant pourra manger, jouer et sortir.

Si la température persiste, on analyse, raison de plus, les urines, et on continue la diète hydrique tant que persistent ces incidents.

Il faut surtout s'abstenir d'administrer de l'aspirine ou de l'antipyrine dans l'intention, louable mais périlleuse pour le rein, de faire tomber la température.

Ce sont des précautions très élémentaires, on le voit, et qui laissent en paix la conscience du médecin auquel elles évitent des ennuis. Il faut expliquer aux parents le danger du refroidissement, d'une surcharge alimentaire, du surmenage, et espérer qu'ils ont compris ! Car ils savent s'empressez de favoriser, par ignorance, les réactions, et accuser la vaccination des fautes qu'elle n'a pas commises. Ces petits détails pratiques sont donc utiles à connaître.

Il va sans dire que beaucoup d'enfants sont vacci-

nés sans ces précautions et ne s'en trouvent pas plus mal, mais quelquefois, en leur absence, des réactions peuvent apparaître.

V. — Les incidents et les accidents

A. — LES INCIDENTS peuvent être :

- a) *Locaux* ;
- b) *Généraux*.

a) *Incidents locaux*

Ils sont fréquents. Le plus souvent, chez l'enfant de moins de 10 ans surtout, ils se bornent à une légère rougeur, centrée par le point d'injection, peu durable, disparaissant en 24 à 48 heures, un peu douloureuse.

Parfois, la réaction est plus vive, avec rougeur indurée, de la taille d'une pièce de 5 fr., douloureuse. Elle n'entraîne pas d'ennui, et cède en deux jours, avec des compresses chaudes et humides. Les réactions locales très vives sont rares, s'accompagnant de fièvre, d'œdème, de rougeur diffuse et douloureuse, et d'engorgement ganglionnaire. Un peu de patience et des compresses humides chaudes en viennent à bout.

Nous rapportons ici des chiffres donnés par MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE, dans les Annales de l'Institut Pasteur, en 1928, sur le pourcentage des diverses réactions après chacune des piqûres.

Après la première : aucune réaction locale, dans 80 % des cas, légère, dans 18 %, marquée, dans 2 %, avec réaction générale chez les porteurs de fausse réaction de Schick et d'anatoxi-réaction positive. On observe alors un large placard œdémateux, qui se résorbe en 5 à 6 jours, laissant à sa place, une petite induration pigmentée.

Après la deuxième : aucune réaction locale, chez 60 % des vaccinés, le plus souvent, les enfants qui avaient déjà réagi à la première inoculation, font une réaction sensiblement égale. Quelques-uns, qui avaient été indemnes lors de la première injection, présentent un peu de rougeur et d'œdème. Plus nombreux qu'après la première, sont ceux (20 %) qui font un petit placard érythémateux, sur une base indurée. Il se résorbe facilement en deux à trois jours.

Après la troisième injection : les réactions locales sont en général peu marquées, et moins fréquentes, qu'après la première vaccination.

Ces incidents ne nécessitent jamais l'interruption de la vaccination. Elles sont plus fréquentes, pour PAISSEAU, après la deuxième piqûre.

b) *Incidents généraux*

Réaction qui se montre plus fréquente et plus vive à mesure que vieillit le sujet. D'après ZÖLLER, il y aurait 1 à 2 % de réactions vives chez l'adulte, les réactions très vives, 1 à 2 %, revêtent l'aspect de véritables accidents.

Ces incidents sont notés par les divers auteurs, dernièrement encore par RAMON. C'est une fièvre légère

entre 37°5 et 38°, sans autres signes anormaux : l'enfant joue tranquillement, est gai comme à l'ordinaire. Plus élevée, quelquefois, la température peut atteindre 38°5, 39° et même 40°, accompagnée de frissons. Il est rare qu'alors l'enfant soit calme : rouge, agité, grognon, il est beaucoup plus rarement abattu. S'il est assez grand, il se plaint de mal de tête. Il peut être pâle, et refuse ses repas. Il peut présenter des nausées, ou même des vomissements abondants, et une diarrhée violente. 48 heures plus tard, tout est fini, sans autre forme de procès, sauf parfois une sensation nauséuse persistante.

Les seules précautions indiquées déjà suffisent, il n'y a pas à s'alarmer, et la vaccination peut suivre son cours.

Sur 265 enfants vaccinés par RAMON, 18 ont présenté une réaction générale, 10 sans température, avec simple malaise, et parmi les 8 autres, 5 ont eu de la fièvre après la première injection, 2 en ont eu après la deuxième, un seul après la troisième.

En somme, un nombre relativement assez restreint d'incidents se manifestent et chez des sujets d'un certain âge, sensibilisés, ou entachés de tuberculose.

B. — LES ACCIDENTS sont encore plus rares, dans l'enfance surtout. RAMON considère les cas vraiment graves comme de minimes exceptions, vis-à-vis du nombre des vaccinations qui dépassent largement un million. Elles concernent d'ailleurs presque uniquement des adultes.

a) *Les accidents locaux* ne sont alarmants que lorsque l'injection est effectuée là où elle ne devrait

pas l'être: dans le derme ou en plein muscle à la cuisse ou à l'abdomen. On peut voir des phlegmons avec décollement des plans musculaires, c'est pour-quoi le lieu d'élection de la piqure est la région sus-scapulaire.

b) *Les accidents généraux* sont étudiés tout récemment par PAISSEAU, d'une manière approfondie :

« *Les poussées fébriles* peuvent être élevées et persistantes. NOBEL et LÖWENSTEIN considèrent qu'elles peuvent devenir menaçantes chez des sujets, anciens tuberculeux, ou présentant un état anormal quelconque.

MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE ont étudié avec grand soin les réactions générales.

Après la première injection d'anatoxine :

Chez 68 %, la température est entre 37° et 37°8.

Chez 22 % la température est entre 37° et 38°.

Chez 10 % dépasse 39° (porteurs de faux Schick).

Leur durée ne dépasse pas 3 ou 4 jours.

Après la deuxième injection, on observe un peu plus de réactions moyennes. Les deux réactions peuvent être sensiblement égales, ou bien la première est forte, la deuxième faible, ou inversement.

Les auteurs ont observé, chez les convalescents de diphtérie, injectés pour la première fois 6 semaines après le début de l'angine, ou réinjectés, une réaction générale très marquée avec réaction locale présentant tous les caractères du phénomène d'ARTHUS. Pour éviter de telles réactions, ils conseillent de ne pas vacciner les convalescents *de diphtérie avant la fin du deuxième mois qui suit le début de l'affection.*

De leur immense expérience ils concluent que les réactions sont exceptionnelles chez les enfants au-dessous de 6 ans et se voient surtout de 12 à 18 ans. Elles seraient en outre plus fréquentes si la vaccination est pratiquée au moment d'une période de surmenage. C'est après la deuxième injection que les réactions sont les plus fortes, après la troisième qu'elles sont les moins fréquentes.

Et les auteurs concluent judicieusement de se méfier aussi des facteurs psychologiques et des notions fausses répandues dans le public.

Cependant, ils ont été à même d'observer quelques réactions vraiment fortes que nous grouperons ici.

Un cas de myalgie avec pachydermite chez un convalescent ignoré de grippe. Température à 40° pendant 7 jours. Puis atténuation progressive et guérison. La première injection a coïncidé avec l'attaque de grippe.

Autre cas, à la troisième injection : rhinopharyngite intense et, 5 jours plus tard, éruption rubéolique. L'injection a sans doute accentué les débuts de la rougeole. Nous en rapportons un cas.

Quant aux *poussées d'urticaire*, elles sont fréquentes, même chez les sujets n'en ayant jamais présenté. Elles sont plus ou moins violentes, plus ou moins longues à disparaître, plus ou moins généralisées, et semblent bien dues aux protéines de l'anatoxine.

Ce sont surtout les sujets sensibilisés aux protéines diphtériques, par une atteinte ou un contact antérieur, qui sont susceptibles de présenter des accidents fébriles. Leur réaction de Schick ne révèle souvent

rien, mais leur anatoxi-réaction est très positive. Il faudrait pouvoir utiliser souvent ce test.

Les accidents revêtant le tableau de la grande crise anaphylactique : pâleur intense, frissons, cyanose, hypotension artérielle, angoisse, etc., très alarmante, sont exceptionnels mais peuvent se rencontrer. En général, ils ne sont représentés que par quelques équivalents mineurs : pâleur, hypotension. Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature française, de cas majeur. Cependant, les auteurs danois en signalent un : SIGAARD, ANDERSEN et BOJLEN, chez un enfant, après la deuxième piqûre, virent une crise d'anaphylaxie typique, et durent avoir recours à la respiration artificielle; la guérison fut parfaite. Il faut bien retenir que de tels faits sont une rareté.

2° Il est bien entendu que la vaccination n'est pas contre-indiquée chez la plupart des tuberculeux mais une cause, quelle qu'elle soit, pouvant déclencher une poussée évolutive, dans une tuberculose ouverte, les accidents du côté des lésions peuvent se voir.

NOBEL attire l'attention sur les réactions générales très vives des enfants, porteurs de cuti-réactions positives.

MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE en ont observé dans les divers sanatoria qu'ils immunisent.

A l'hôpital Renée Sabran, à Giens, nous en avons observé quelques-unes, sans lendemain, perte de poids, et fièvre pendant deux ou trois jours. M. et G. MOZER n'en signalent point à Berck, mais à Lyon, quelques accidents se sont produits, dans le service de NOVÉ-JOSSERAND. Ils sont au nombre de trois : chez

l'un, perte de poids avec température élevée, se stabilisant ensuite, sans modification des lésions ; chez l'autre, à la troisième injection douleurs lombaires, et température à 39°, chez le dernier, à la première injection, température élevée, mauvais état général, signes évolutifs qui ont obligé à suspendre la vaccination.

Mais nous insisterons surtout sur les cas rapportés par notre Maître le Docteur BERTOYE, lors de la vaccination des élèves de l'Ecole d'infirmières de la Charité.

L'une d'elles, probablement tuberculeuse ancienne, fit, trois mois après une vaccination avec forte réaction locale et température entre 38° et 39° pendant 10 jours, une pleurésie séro-fibrineuse, peu importante mais sûrement tuberculeuse.

L'autre, porteuse de hiles pulmonaires chargés, ancienne tuberculeuse, présenta une température à 38° pendant 10 jours et accusa une perte de poids de 3 kilogrammes.

C'est tout, ces malades étaient, en outre, des adultes, très sensibles à la vaccination.

Et nous concluons, avec notre Maître, que de tels faits ne contre-indiquent pas l'immunisation par l'anatoxine, demandant seulement des précautions, et, s'il y a lieu, une rhino-vaccination.

3° Beaucoup plus alarmants sont les cas, très rares d'ailleurs, D'ATTEINTE RÉNALE ET SANGUINE. Ils surviennent certainement chez des sujets porteurs latents de fragilité rénale ou vasculaire qu'il faut par conséquent toujours s'efforcer de déceler.

Tous les degrés peuvent s'observer, dans la gamme de ces manifestations pathologiques.

Le plus courant, le moins grave, est représenté par ces sujets qui, à l'occasion de la piqûre d'anatoxine, que ce soit la première ou les suivantes, s'offrent une *albuminurie transitoire*, qui disparaît comme un feu de paille. Ils sont à surveiller au cours des injections ultérieures.

Plus sérieuse est déjà l'*albuminurie persistante*, qui finira le plus souvent par disparaître au bout de quelques semaines. Là il ne faut pas insister, ces malades sont des lésionnels antérieurs, albuminuriques intermittents, le plus souvent.

Puis vient la série assez brève des accidents graves, que nous rapportons *tous*, ils ne sont donc pas nombreux, en face du million et demi de vaccinations (nous en avons trouvé 13 cas dans toute la littérature que nous avons parcourue).

MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE, dans leur rapport sur les vaccinations scolaires, citent 3 observations d'*hématurie* post-vaccinale. BREGI en rapporte une, et WEILL-HALLÉ quatre.

Ce sont des hématuries parfois d'abondance notable, apparaissant dès la première injection, durant deux ou trois jours, et qui disparaissent sans laisser de traces, sans mettre en danger la vie des malades.

MEERSSEMAN, à Desgenettes, a observé, chez un soldat, après la première injection mixte, une albuminurie légère, avec une élévation thermique peu importante, 37°5, quelques hématies dans le sédiment urinaire. Résolution rapide. Chez un autre, après la

deuxième, température à 39°7, oligurie sans albuminurie ni hématurie.

Voici des cas plus sérieux :

PAISSEAU et DUCAS racontent à la Société de Pédiatrie, l'an dernier, l'histoire d'un enfant de 8 ans, tuberculeux non évolutif, à cuti positive : la deuxième injection d'anatoxine a provoqué chez lui une épistaxis et une éruption purpurique discrète ; la troisième injection déclencha une épistaxis extrêmement abondante, avec de vastes ecchymoses cutanées, l'état fut tel qu'une transfusion sanguine seule évita certainement une terminaison mortelle. Le syndrome s'est amélioré avec lenteur, après une évolution de plusieurs mois.

DEBRÉ apporte l'observation d'un enfant de 4 ans qui présenta, le lendemain d'une injection d'anatoxine, un syndrome caractérisé par :

Température élevée, érythème marginé aberrant, taches purpuriques, néphrite hémorragique. L'état fut alarmant pendant quelques jours, puis, peu à peu, tout rentre dans l'ordre.

DEBRÉ considère cet accident comme un purpura allergique, devant être rapporté soit à l'anatoxine diphtérique et aux protéines du bouillon de culture, soit aux substances provenant des différents germes qui ont pu se développer sur la viande destinée à la préparation du bouillon.

DUFOURT, enfin, rapporte en 1929 deux cas de néphrite, nous les résumerons ici :

« L'organe qui paraît le plus affecté par l'anatoxine est le rein... On sait en effet que la toxine diphtérique a un pouvoir congestionnant sur tous les viscères, qu'elle peut notamment causer des altérations rénales, allant de la congestion simple à la néphrite.

L'anatoxine ne semble pas avoir perdu tout effet rénal. Elle renferme d'autre part un peu de formol, auquel la circulation sanguine des reins n'est pas indifférente. »

La première observation est celle d'un sujet de 26 ans qui reçut une première piqûre en décembre 1927, à midi. Presque tout de suite après, il ressent une céphalée violente avec fatigue. La température est, le soir, à 40, avec douleurs lombaires aiguës qui vont durer plusieurs jours. Délire. Agitation. Au cours de la nuit, vers 2 heures, une miction, pénible, est du sang presque pur.

Puis anurie absolue pendant 36 heures, avec température à 40.

Puis les urines deviennent bouillon de bœuf, le surlendemain avec énorme disque d'albumine.

La température tombe peu à peu, les douleurs lombaires diminuent ; l'albumine a décru lentement et a disparu au bout de 15 jours.

La guérison a paru complète, mais le syndrome a réapparu plus tard, au cours d'une grippe légère, les reins sont donc restés fragiles, sans œdème, ni rétention chlorurée.

La deuxième observation concerne un sujet de 19 ans sans antécédents, qui supporta bien sa première piqûre. La deuxième provoqua un léger œdème, immédiat, de la face et des jambes, qui dure deux jours, sans température ni malaise précis. On ne fit pas d'examen d'urines.

La troisième provoqua, dans les heures qui suivirent, un œdème progressif.

Le lendemain existait un œdème formidable du visage et des membres inférieurs, alors que les urines conte-

naient 7 à 8 gr. d'albumine, leur volume était réduit à 300 cc. par 24 heures.

On institue le traitement habituel malgré lequel l'œdème ne commence à diminuer que le dixième jour.

L'albumine baisse à 3 gr., puis 2 gr., avec l'augmentation des boissons.

Les œdèmes ont disparu et le malade se met à marcher deux mois après la piqûre malencontreuse. Mais à la première sortie, quelques jours plus tard, une rechute se produit avec énormes œdèmes et épanchements des séreuses, il y a des frissons, une température à 40, de la défaillance cardiaque. Ces œdèmes fondent aux toni-cardiaques et aux diurétiques.

Quatre mois et demi plus tard, il restait 2 gr. d'albumine, insensible au traitement, des œdèmes légers, une diurèse insuffisante à urines foncées. Pas de signes cardio-vasculaires, pas d'azotémie.

Au cours d'une conversation récente avec M. le Docteur DUFOURT, celui-ci nous signalait que l'albuminurie de ce malade avait un peu diminué. Pour lui, il s'est agi probablement d'une néphrite avec néphrose lipoidique, s'acheminant vers une néphrite banale résiduelle.

Ces divers observateurs concluent dans un même sens :

Au-dessus de 6 à 7 ans, la vaccination doit être appliquée sous condition d'une surveillance attentive, et il faut toujours se préoccuper des tares rénales ou sanguines, ceci est d'autant plus indispensable que l'âge est plus avancé. « En principe, nous serions tentés de refuser la vaccination aux sujets qui ont eu dans leur passé, même lointain, une atteinte de né-

phrite, à ceux même qui ont une albuminurie fonctionnelle ou un fonctionnement rénal défectueux ». Cependant, n'oublions pas que ces accidents dramatiques ne représentent qu'une exception, et ne doivent qu'inciter à la prudence.

4° Dans un tout autre ordre d'idées, beaucoup moins sombre, il est indéniable que la vaccination faite pendant la période d'incubation des maladies infectieuses, en précipite l'éclosion. Chez une fillette observée par nous, l'éruption de rougeole se déclara le lendemain d'une violente réaction, ayant suivi la deuxième injection d'anatoxine. Est-ce un état d'anergie transitoire, qui a permis à l'agent microbien d'accélérer son développement? Est-ce coïncidence?

Notre Maître, le Docteur BERTOVE, rapporte un fait analogue. A l'Ecole d'infirmières, une élève, qui avait bien supporté la première piqûre, fut atteinte 48 heures avant la deuxième d'une poussée de rhumatisme articulaire aigu. Ne se plaignant pas, elle fut vaccinée et présenta pendant un mois une fièvre autour de 38° avec douleurs musculaires et articulaires. Notre Maître conclut que la vaccination a peut-être prolongé cette attaque de rhumatisme articulaire aigu, mais ne l'a pas provoquée. Une maladie infectieuse en incubation étant le plus souvent impossible à diagnostiquer on vaccine souvent des enfants grognons et enchiffrenés qui « couvent » quelque chose. Mais comment faire en pratique lorsque les séances de vaccination se font à jour fixe? D'ailleurs, le risque n'est pas grand.

5° RAMON a abandonné la vaccination chez un en-

fant qui, à la suite de la deuxième piqûre, a développé du côté injecté une grosse adénite cervicale et rétro-auriculaire, très douloureuse, avec élévation thermique à 40°, et un malaise notable, sans angine.

Nous avons pu observer au cours des vaccinations faites par nous à la Maison de l'Enfance, un cas analogue : une fillette de 3 ans, avec une belle santé, supporte très bien la première piqûre. Le soir même de la deuxième, elle a 40°, et le lendemain éclot une éruption de rougeole.

Un mois plus tard seulement on effectue la troisième. Une demi-heure après, l'enfant a un frisson, sa température monte à 40°. Le lendemain elle à 40°, et présente une grosse adénopathie cervicale bilatérale sans angine, la mère craint les oreillons. Mais 24 heures plus tard, tout avait disparu.

La mère a refusé la quatrième injection. La réaction de Schick n'a pu être faite.

Cette réaction ganglionnaire serait-elle due à une allergie analogue à celle que rapporte COMPTON (*in* LAPIERRE), disparue en 48 heures?

Pour RAMON, l'anatoxine n'est pas responsable de cette réaction. On reste, dans l'incertitude en ce qui concerne son origine.

Signalons en passant, pour les éliminer catégoriquement, certains faits que le public a pu rapporter à la vaccination, dans son ignorance et même sa malveillance à l'égard des innovations scientifiques :

Une diphtérie se déclare-t-elle le lendemain ou les jours qui suivent l'injection d'anatoxine, c'est elle, certainement qui en est la cause !

« On lui a donné la diphtérie ». Nous savons, nous, que c'est faux. Que s'est-il passé ?

1° Il s'agit d'un sujet déjà contaminé auparavant, qui voit, normalement, éclore sa diphtérie.

2° Ou bien c'est un porteur de germes, sain, qui, à la faveur de la courte période d'anergie post-vaccinale inévitable, a donné libre cours au développement des bacilles de Loeffler qu'il portait. Ceci seulement si son immunité est limitée, son Schick pouvant être déjà positif.

Quant aux diphtéries survenant 15 jours à 3 semaines après la première piqûre, ce sont des diphtéries banales chez des sujets non encore immunisés.

Ces cas-ci, ne sont pas des accidents mais ils doivent être signalés car ils demandent une réponse.

Un mot encore : le Professeur MONRAD, de Copenhague, constatant l'opinion répandue au Danemark, nous écrit à l'instant : « Nous avons chez nous une animosité très répandue contre toutes formes de vaccination, qui provient des cas d'encéphalite post-vaccinale ». Nous n'avons pu découvrir aucun cas, dans la littérature, qui ait eu quelque ressemblance avec une encéphalite, après l'anatoxine, foncièrement différente dans sa composition, dans ses propriétés, du vaccin antivariolique. D'ailleurs, l'encéphalite vaccinale est assez exceptionnelle en France. Il n'y a en tout cas pas lieu de craindre l'encéphalite après la vaccination antidiphtérique.

Nous croyons bien avoir passé en revue les divers accroc's qui sont susceptibles d'entraver une vaccination. Dans l'ensemble, ils restent peu fréquents.

C. — *Quelle est la conduite à tenir en face
des accidents généraux ?*

Lors des réactions fébriles sans localisation, on redouble de précautions diététiques, on surveille le malade tant cliniquement que du point de vue des examens de laboratoire. On surveille l'évolution.

S'il se produit des accidents rénaux, c'est le traitement de la néphrite aiguë qu'il faut instituer : diète, chaleur, révulsion lombaire, saignée, etc...

Si les accidents hémorragiques se produisent en outre, on associe les hémostatiques non toxiques (sérum gélatiné) et on pratique des injections de sérum, glucosé de préférence, en cas d'œdèmes possibles. Dans quelques cas, la transfusion s'est montrée le remède héroïque.

Faut-il interrompre la vaccination ?

Devant les incidents généraux, devant une réaction locale vive, il ne faut pas se laisser fléchir, et il faut continuer les injections d'anatoxine, en les diluant à parties égales d'eau bi-distillée, en injectant très lentement, puis on exerce une surveillance attentive du malade.

Mais dès que se manifestent des signes d'atteinte même légère, du rein (albumine, néphrite hémorragique), il faut, *définitivement s'abstenir*.

Lorsque le calme est revenu, on peut avoir recours à la rhino-vaccination, on agira de même si, chez un tuberculeux, on observe une poussée évolutive.

Dans les cas litigieux, où une réaction très vive après la deuxième injection, avec température et malaise, fait craindre aux parents les suites de la vacci-

nation, on pratiquera une réaction de Schick. Si elle est positive on mettra en œuvre tous les moyens permettant la reprise de l'immunisation. D'ailleurs la troisième et la quatrième piqûres sont quelquefois mieux supportées que les premières. La réaction locale est plus vive, souvent, mais la réaction générale est moins alarmante.

D. — *Quelles sont les causes de ces accidents ?*

Ils ont pour origine, soit le *terrain* vacciné, soit le *vaccin* lui-même.

a) *Accidents dus au terrain vacciné*

1° La vaccination s'est adressée à un sujet déjà partiellement immunisé, exposé antérieurement au contact diphtérique qui réagit violemment à une sollicitation brusque, due à la substance spécifique, substratum de l'élément anatoxine. Les réactions sont du type anaphylactique, et ne pourraient être entièrement évitées, même au moyen d'anatoxines purifiées dans lesquelles le substratum spécifique persiste évidemment.

Un peu différente est la cause des fortes réactions locales. Elles surviennent chez les sujets à anatoxi-réaction fortement positive. C'est une sensibilisation locale aux protéines diphtériques.

2° Le malade est entaché de tuberculose ou porte une tare rénale ou sanguine, nous avons étudié à fond ces cas.

b) *Accidents dus au vaccin*

1° L'anatoxine, préparée à partir d'un bouillon animal, contient, en dehors des protéines diphtériques spécifiques, des protéines constituant des impuretés, qui, normalement bien supportées, peuvent, chez certains sujets, provoquer un choc plus ou moins typique. On a accusé les produits de fermentation du bouillon générateur. Il est de fait que les réactions sont moins fréquentes avec l'anatoxine venant d'un bouillon non fermenté. Pour éviter ces réactions, ALDERSHOF a cherché à purifier l'anatoxine. A juste titre, RAMON fait remarquer qu'il est beaucoup plus dangereux de donner aux individus une fausse sécurité vis-à-vis de la maladie, en administrant des vaccins d'une efficacité relative, que de faire courir le risque à quelques-uns d'entre eux, d'une réaction sans aucune gravité d'ailleurs, en utilisant des vaccins d'une efficacité certaine.

2° On accuse couramment, dans la genèse des accidents locaux et rénaux (DUFORT, par exemple), la présence du formol qui sert à préparer l'anatoxine. Corps caustique, susceptible, malgré sa dilution, d'altérer plus ou moins les tissus, localement, il exercerait en outre une influence nocive sur la circulation et le parenchyme rénaux, en tant que toxique, sans doute. On a essayé, sans succès pratique, d'y remédier en utilisant d'autres corps anatoxigènes.

Mais RAMON, récemment encore, assurait la non-participation du formol dans la genèse de ces accidents.

3° Il est admis que la toxine diphtérique exerce,

sur le rein, un effet congestionnant dont nous avons vu des exemples. Or l'anatoxine, pour certains auteurs, n'aurait pas perdu entièrement ses propriétés nocives circulatoires. Les recherches de RAMON semblent infirmer ces opinions.

Cependant, il est indéniable que les réactions à l'anatoxine, si violentes soient-elles, *n'ont aucun des caractères de l'intoxication diphtérique*. Leur allure serait bien différente si la toxine conservait ou recouvrait quelques-unes de ses propriétés. On rencontre de tels accidents lors de la vaccination par les mélanges toxine-antitoxine employés en Amérique, en Allemagne, où des cas de morts ont été signalés, succédant à un syndrome malin : pâleur, gros foie, albuminurie, défaillance cardiaque, signes d'insuffisance surrénale.

Avec l'anatoxine, rien de tel. L'enfant, en pleine réaction, ne présente pas l'atteinte caractéristique du faciès, il est rouge et agité, encore diable plutôt qu'abattu et stuporeux comme l'intoxiqué diphtérique. S'il est pâle, c'est, sans doute, une manifestation anaphylactique « a minima », qui ne s'accompagne d'aucune altération des traits.

Rien, rien d'autre (foie, surrénales, cœur), le rein seul parfois manifeste, on ne sait pas d'ailleurs encore pourquoi. Il est certain que l'anatoxine a une action élective sur le rein, qui ne se manifeste que dans des cas exceptionnels. Pourquoi ?

Dans toute la littérature, pas un seul cas de mort n'a été signalé, il ne s'en produit jamais. Nous avons longuement insisté déjà, d'après les travaux de RA-

MON, sur la non toxicité de l'anatoxine, bien établie, actuellement. Il s'agit en effet non d'un corps instable et réversible, mais d'une substance nouvelle. La toxine a disparu, au cours de la lente transformation qu'elle a subie. Depuis l'utilisation pratique de son anatoxine, des milliers de litres du précieux agent ont passé entre les mains du Maître, ils sont soumis, nous le savons, avant et après la mise en ampoules, à trois épreuves expérimentales de non toxicité. Et le nombre des accidents, graves surtout, est infiniment petit en regard du nombre formidable de vaccinations qui mesurent l'essor de cette découverte.

Mis à part ce nombre minime d'accidents, sur lesquels nous avons insisté à dessein pour prouver *qu'ils sont vraiment rares*, la vaccination anatoxinique par voie sous-cutanée présente quelques *inconvenients*, quelques difficultés pratiques dans son application.

1° C'est la *longueur de l'immunisation*, le nombre de piqûres, qui la rendent moins maniable que, par exemple la vaccination antivariolique. Facilement applicable dans les internats où on peut espacer correctement les séances, qui ne représentent qu'une légère tâche supplémentaire, elle l'est beaucoup moins dans les externats, et chez les particuliers qui se refusent à ramener plusieurs fois les enfants pour « les piqûres », ou y mettent de la mauvaise volonté. On a souvent de la peine à les suivre. Et puis, l'immunité demande, pour s'établir, un délai de 6 semaines au moins, dans 96 % des cas, et dans 4 % il faut un temps plus long encore (injection de rappel). Une diphtérie

a le temps de se déclarer dans cet intervalle. Nous avons parlé déjà des travaux de RAMON et DEBRÉ et leurs collaborateurs, de SCHMIDT, MONRAD, tentant de réduire le nombre des séances et la durée de l'immunisation (une seule injection). Un avenir prochain verra, nous l'espérons, leur succès.

2° Nous parlions des parents indociles !

Quelquefois, ils refusent de ramener régulièrement leurs enfants.

Beaucoup plus souvent, ils opposent à la vaccination en plusieurs temps une force d'inertie bien difficile à vaincre. Ils « oublient » la date fixée pour la piqûre, ils viennent quand ils en ont le temps ou l'envie, ou bien à part eux, ils décident qu'on verra plus tard, etc., etc.

Ils ne s'adaptent pas à l'évolution scientifique, ne comprennent pas la nécessité de répéter plusieurs fois, à date fixe, la même opération, qu'il serait, semble-t-il, si simple de faire en une fois — ou de ne pas faire du tout. Ils sont négligents, surtout, et éliminent ce qui les gêne.

Mais autre entrave à la vaccination, ce sont les quelques accidents, les rares diphtéries chez les vaccinés ou soi-disant tels. Prenant des proportions démesurées, ces petits faits sont colportés avec une vitesse inouïe, à travers les foules, qu'il faudrait pourtant instruire un jour !

Et la vaccination est accablée de tous les torts, elle est cause de nombreux méfaits : elle rendrait malade les enfants (= réaction vaccinale), aurait inoculé la diphtérie à celui-ci, tué celui-là, tout juste si on ne

l'accuse pas de rendre les individus fous, idiots, que sais-je encore !

C'est au médecin, le premier, de lutter contre ces opinions grossièrement erronées, venues de on dit préjudiciables à tous. Aux pouvoirs publics d'instituer des séances de vaccinations, obligatoires, ou avec autorisation écrite des parents. Tout enfant entrant dans une collectivité quelconque, devrait être muni d'un *certificat de vaccination correcte*. Le rôle du praticien est, là comme ailleurs, celui du conseiller, de l'éducateur, du confident. A lui d'éclairer ces alarmés qui craignent pour leurs enfants un danger problématique, alors qu'ils ne voient pas le fléau qui les guette. A lui de leur expliquer le pourquoi de cette protection contre la diphtérie et les précautions qu'elle nécessite. Une propagande active se fait, heureusement, par des affiches, la presse. Mais il faudrait des conférences de vulgarisation, empreintes de sens pratique et riches en enseignements.

A Genève, le D^r AUDÉOUD ne vaccine que sous la condition *sine qua non* que les parents ramèneront les enfants trois fois à date fixe. Il obtient gain de cause, et ses résultats sont excellents.

Bien que les préjugés se montrent partout fortement ancrés, il est agréable de constater que les efforts effectués déjà ont abouti à un résultat favorable. Les enfants viennent beaucoup plus nombreux et un peu plus régulièrement aux séances. Il nous reste à espérer qu'ils y viendront de plus en plus régulièrement, jusqu'au jour où la seule injection de vaccin suffira.

VI. — Autres voies d'administration de l'anatoxine

En attendant cet heureux jour, on a cherché à diminuer les réactions produites par l'anatoxine, en l'administrant par *d'autres voies, plus maniables*.

Ces autres voies d'administration de l'anatoxine sont beaucoup moins précises, et moins sûres dans leurs résultats. Nous les exposerons rapidement :

a) *La rhino-vaccination*. — L'anatoxine introduite par voie nasale provoque l'apparition d'une immunité spécifique. En 1927, RAMON et ZÆLLER se sont servis d'une anatoxine concentrée, au préalable, par évaporation, additionnée de glycérine pure, stérilisée. D'après ces auteurs, l'anatoxine avait l'avantage de se localiser, ainsi sur les muqueuses nasale et rhinopharyngée. Leurs essais ont porté sur 50 sujets, à Schick positif, et à Schick négatif ; les résultats furent appréciés par la méthode usuelle des dosages d'antitoxine dans le sérum.

Actuellement, la méthode de rhino-vaccination est ainsi employée : *On instille 5 gouttes d'anatoxine dans chaque narine, pour les enfants au-dessous de 10 ans, 10 gouttes au-dessus de cet âge, chaque jour, pendant une semaine. Trois séries d'instillations sont ainsi pratiquées, avec un intervalle de 8 jours, entre chaque semaine*. Les instillations peuvent être bi-quotidiennes. Certains points de technique sont à préciser : il ne faut pas vacciner par cette voie les enfants atteints de coryza ou d'adénoïdite, la vaccination produirait

chez eux, un gonflement de la muqueuse. Il faut surveiller les enfants pendant quelques minutes après l'instillation, pour la répéter, s'ils se mouchent, ou s'ils éternuent.

Elle ne provoque aucune réaction, quel que soit le sujet par elle vacciné ; elle est donc recommandable chez les adultes et chez les grands enfants.

Ses résultats sont les suivants : RAMON et ZÖLLER observent que les deux tiers des sujets acquièrent une réaction de Schick négative, après deux séries d'instillations, mais chez certains, une troisième série est indispensable. On obtient par la voie nasale une immunité au bout d'un délai de 6 semaines à 2 mois, comme par la voie sous-cutanée.

COPEMAN, LEMAIRE, LESNÉ, MARQUÉZY et leurs collaborateurs obtiennent des résultats à peu près analogues. Ces derniers auteurs obtiendraient le chiffre très élevé, nous semble-t-il, de 98 % d'immunisation en 60 jours.

Mais aujourd'hui, il est reconnu que ces résultats sont bien inférieurs à ceux de la voie sous-cutanée : on observe un certain nombre de diphtéries chez des sujets rhino-vaccinés. MEERSSEMAN, à Lyon, n'obtient que 55,5 % de réactions de Schick négatives, et observe deux diphtéries chez ces sujets. En Italie, LUCA et FOA n'obtiennent un Schick négatif que dans 69 % des cas, en mai 1931.

Pour la plupart des auteurs, l'immunité obtenue n'est pas seulement locale, mais générale, et d'ordre humoral. La rhino-vaccination a l'avantage de pou-

voir être employée chez certains sujets hypersensibles, qui réagissent par trop vivement à l'anatoxine sous-cutanée; les adultes, les grands enfants, par exemple. Mais elle a l'inconvénient d'être moins précise, aussi longue dans ses résultats, et moins économique.

Il faut retenir que les deux voies sous-cutanée et nasale *sont interchangeables*, un sujet entrepris par voie sous-cutanée peut être terminé par voie nasale, si ses réactions sont trop vives, et inversement. Elle est couramment employée actuellement, à défaut de sa voie classique (à Lyon, Docteurs BERTOYE, VIGNE).

b) *Vaccination par voie transcutanée.* — C'est une variante de la méthode de LOWENSTEIN. On sait que la pommade prophylactique antidiphtérique, découverte par cet auteur, est très couramment employée en Allemagne et en Autriche. L'antigène de cette pommade est une culture diphtérique, non filtrée, mais formolée, contenant toxines et corps microbiens. Son mode d'introduction dans l'organisme consiste dans des frictions de la peau intacte, ou lavée et dégraisée, trois fois à 15 jours d'intervalle. *La pommade à l'anatoxine*, semblable à celle de LOWENSTEIN, contient au moins 0,5 cc. d'anatoxine, pour une friction; elle est appliquée à quatre reprises, et à intervalles de 15 jours. L'immunisation serait obtenue dans 70 à 80 % des cas. L'immunisation transcutanée peut se faire de même par l'anatoxine pure, sans lanoline, après légère excoriation de la peau. Cette méthode est peu employée en France, et ses résultats ne sem-

blent pas supérieurs à ceux de la voie nasale. ROCKELS récemment conclut à son inutilité.

. . c) On a préconisé l'immunisation rectale par l'anatoxine et l'immunisation digestive par des pilules à l'anatoxine. Essayée de divers côtés, en voie de vulgarisation à Lyon, cette méthode, comme toute vaccination digestive, semble très inconstante dans ses résultats.

Parmi ces dernières méthodes, seule celle de LOWENSTEIN répond dans une certaine mesure aux desiderata de vaccination.

SCHAEFER expose ainsi son opinion :

« C'est une vaccination antidiphtérique très simple, contre laquelle le public ne pourra pas faire valoir les préjugés opposés aux injections vaccinales actuelles. Cette nouvelle méthode ne provoque jamais de réactions locales ou générales, elle ne peut pas créer des états anaphylactiques, tout en conférant une immunité à 80 % des enfants vaccinés. »

80 % au lieu de 96 à 100 % avec l'anatoxine sous-cutnée ! Les chiffres parlent d'eux-mêmes. C'est pourquoi nous pensons qu'il faut rester fidèle à la vaccination anatoxinique par voie sous-cutanée seule ou associée, malgré ses petits défauts (qui n'en a pas ?). Elle a pour elle la précision et l'excellence des résultats, qu'aucune des autres méthodes n'est capable de donner. Les statistiques qu'on va lire tout à l'heure sont édifiantes.

VII. — La pratique de la vaccination

Elle se résume ainsi :

1° *Vacciner les enfants, surtout de 2 à 6 ans, systématiquement. Après 10 ans, ne vacciner que les porteurs de Schick +.*

2° *Examen complet des sujets, pour éliminer les tares susceptibles d'engendrer des accidents.*

3° *Faire 3 injections de vaccin antidiphtérique, 1/2, 1 et 1,5 cc., ou mieux 1, 2, 2 cc., avec intervalle, indispensable, optimum de 3 semaines entre les deux premières, 2 semaines entre les deux dernières. On utilisera de plus en plus une anatoxine très active.*

4° *Une injection de rappel sera faite, une fois pour toutes, l'année suivante, « elle suffit à négativer les 4 ou 5 % de Schick restés positifs et augmente considérablement la teneur en antitoxine des Schick négatifs » (RAMON, juillet 1931).*

Elle pourra être faite de même au début d'une épidémie qu'elle enrayera à coup sûr.

5° *Prendre quelques précautions hygiéno-diététiques à l'occasion de la piqûre.*

6° *Pratiquer la vaccination associée avec le T.A.B. si l'on veut aller vite.*

7° *Faire la rhino-vaccination si les réactions trop fortes à l'anatoxine sous-cutanée exigent que la vaccination soit ainsi complétée.*

8° *Comme nous l'écrivait, dernièrement encore, le Docteur LOISEAU, il faudrait pouvoir toujours s'assurer par la réaction de Schick, avant la vaccination, de*

la réceptivité des sujets, et contrôler celle-ci 4 à 6 semaines après la dernière injection. Le plus souvent ceci est absolument impossible, et nous sommes obligés de nous passer de ce test précieux (à Lyon, à Giens, en Suisse).

M. LOISEAU conclut: « Je pense qu'en observant strictement les conditions que nous avons fixées, on peut arriver, dans un milieu où les conditions d'observation sont faciles, à faire disparaître la diphtérie. »

9° *Chaque vaccination sera prouvée par un certificat de vaccination que l'enfant devrait être tenu d'apporter, quelle que soit la collectivité dont il fasse partie.*

CHAPITRE V

Les résultats de la vaccination par l'anatoxine sous-cutanée

Sa valeur

Nous en savons déjà très long sur ces résultats. Mais ce savoir doit être, ici, complété.

1° L'immunité conférée par le vaccin existe : la clinique nous en donne, chaque jour, de multiples preuves.

2° Cette immunité peut être, numériquement, appréciée par des tests dont nous allons retrouver la valeur.

3° Que vaut cette immunité, quelle est sa durée ?

I. — CE QUE NOUS ENSEIGNE LA CLINIQUE SUR LES RÉSULTATS DE L'ANATOXI-VACCINATION.

1° Le point le plus important est, c'est évident, la *diminution considérable de la morbidité et de la mor-*

talité diphtériques depuis 1923. Il se dégage des statistiques, qui, quelles qu'elles soient, apportent des chiffres sensiblement égaux. Elles sont si nombreuses, ces statistiques, et en tel accord les unes avec les autres, que nous renonçons à les transcrire toutes ici.

Les unes concluent à la quasi-disparition de la maladie après vaccination correcte.

D'autres apportent un grand pourcentage de sujets immuns, et quelques diphtéries chez des vaccinés.

Avant de les rapporter, voyons quels sont les autres pouvoirs de la vaccination :

2° ZÆLLER soutient qu'elle n'a jamais eu *d'influence quelconque sur une diphtérie, encore moins sur une angine chez un porteur de germes*, et que les porteurs sains n'ont jamais vu leurs bacilles disparaître sous son action. RAMON en signale pourtant 2 cas.

Ceci est affaire de terrain. Il est en effet des sujets chez qui les bacilles persistent, résistant à tout. Mais il en est aussi, RAMON et d'autres en ont observé, dont les bacilles disparaissent définitivement après vaccination, en même temps que s'élève le taux antitoxique de leur sérum.

Elle est surtout capable, à titre d'injection supplémentaire, de *guérir une diphtérie, moyenne, chez un vacciné*, en relevant instantanément le taux de son immunité.

3° Il est indubitable, en outre, qu'elle exerce une influence sur les *caractères* même des diphtéries qui peuvent survenir chez des vaccinés, même dans les cas où le sujet a été atteint par des bacilles de sou-

che particulièrement virulente. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point.

La vaccination par l'anatoxine tend à atténuer la gravité de ces diphtéries. Dans l'immense majorité des cas, les angines à bacilles de Loeffler des vaccinés sont très bénignes.

Très légère le plus souvent, l'angine tourne court sans même de sérothérapie, qui n'est nullement contre-indiquée par l'anatoxine antérieurement administrée. Elle est souvent difficile à distinguer, cette diphtérie, d'une angine banale chez un porteur de germes (V. plus loin).

A Giens, toutes les diphtéries observées chez des vaccinés ont été particulièrement bénignes.

Mais il existe quelques cas de diphtéries graves, quelques-unes terminées par la mort, et GRENET, qui en rapporte 3 cas, à la Société de Pédiatrie, il y a un an, est d'avis qu'on ne doit pas considérer comme une règle la bénignité de la diphtérie chez les vaccinés.

Dans ces cas graves intervient toujours la virulence particulière des microbes coupables, RAMON en rapporte deux cas particulièrement frappants.

Sur 12 cas de diphtérie maligne, ARMAND-DELILLE n'a noté qu'une survie, chez le seul vacciné atteint. Les paralysies sont rares aussi, et rétrocedent très vite.

Nous nous étendrons d'ailleurs sur ces faits dans l'étude que nous nous proposons de faire sur la diphtérie des vaccinés, nous tenions cependant à les signaler ici, car l'atténuation des diphtéries qui peu-

vent survenir chez un nombre minime de vaccinés est et reste un fait acquis.

QUE NOUS DISENT MAINTENANT LES STATISTIQUES ? — Méfions-nous, il ne faut pas les laisser parler sans commentaires.

On a signalé une recrudescence mondiale de la diphtérie en 1930.

Or, comparant les chiffres chez les non immunisés et chez les immunisés, nous voyons que ces derniers sont beaucoup moins atteints que les autres s'ils ont été vaccinés correctement.

Toute statistique apporte ses erreurs, et en ce qui concerne la vaccination, fait paradoxal, les causes d'erreurs s'inscrivent contre elle.

En effet : l'attention des médecins, du public, est fixée sur la diphtérie, du fait de la vulgarisation de la méthode immunisante.

Dans la plupart des cas, toute angine, chez un vacciné ou considéré comme tel, est immédiatement déclarée, qu'on aurait laissée dans l'ombre, chez un non-vacciné.

Le contrôle bactériologique n'est souvent pas effectué à temps (à Lyon surtout). Des fausses diphtéries alourdissent d'autant les statistiques.

Et puis il y a les causes d'erreurs, venant de l'ignorance du public.

Certains croient impossible l'apparition d'une diphtérie chez un vacciné, ils ne le font pas soigner (cas observé par notre Maître CHALIER).

Enfin, beaucoup de sujets considérés comme vaccinés, ne le sont pas (V. plus loin).

Les causes d'erreurs sont d'autant plus flagrantes, que l'observation régulière et sûre des sujets dans les internats a montré de bien meilleurs résultats que dans les externats ou dans la clientèle de ville dont on ne connaît pas, souvent, le devenir ; ce sont les statistiques les plus honnêtes. Elles montrent que :

La diphtérie est moins fréquente et moins virulente à l'état endémique.

De nombreux foyers épidémiques s'éteignent avec l'instauration de la vaccination.

Des modifications portent sur les caractères cliniques et l'étendue sociale de la maladie que quelques chiffres vont préciser :

A PARIS, la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine sous-cutanée a pris une extension formidable.

TERRIEN, à la Société de Pédiatrie, le 18 mars 1930, rapporte les statistiques, que voici, condensées et éloquentes :

On ne retient que les vaccinations régulières.

Dans les écoles de Paris, il y a eu 180.000 vaccinés, mais 52.000 enfants, seulement, ont reçu les 3 injections correctement espacées, les autres ne méritent pas d'être tenus pour vaccinés.

En plus des 52.000 vaccinations, 20.000 ont été faites par LEREBoullet aux « Enfants Malades », 5.000 par LESNÉ, 5.000 à l'Institut Pasteur.

Soit au total : 82.000 vaccinations.

Or le nombre des diphtéries déclarées parmi ces vaccinés est de :

50 cas sur 82.000.

Soit 1 cas pour 1.600 vaccinés.

Il faudrait y ajouter la clientèle.

Autre exemple rapporté à la même date par LEREBoullet et Gournay :

En 1928, sur plus de 17.000 diphtéries aux Enfants Malades, 5 seulement avaient été régulièrement vaccinés en 3 injections, ces diphtéries furent bénignes. Soit : 0,29 pour 1.000.

Ces auteurs n'ont pas vu un seul cas de diphtérie chez les vaccinés dans les collectivités observées par eux.

Ces chiffres tous récents nous paraissent être d'une éloquence indiscutable. Ils sont en accord avec des chiffres relatés par d'autres chercheurs :

Depuis 1923, DARRÉ, LOISEAU et LAFAILLE obtiennent régulièrement 98,8 % d'immunisés.

LEREBoullet et JOANNON, depuis 1924, obtiennent le pourcentage parfait : 100 %.

LESNÉ, à l'Hôpital Trousseau, vaccinait avec succès plus de 1.000 enfants. FLANDIN, au Lycée Carnot, a vu disparaître la diphtérie après vaccination, etc., etc.

Mais une mention particulière doit être faite, des essais admirablement conduits, de vaccination systématique. Organisée actuellement sur une grande échelle à la suite de DARRÉ, par MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE, elle est devenue indispensable par l'excellence de ses résultats. Que le Docteur LOISEAU, qui a eu l'extrême amabilité de nous envoyer ses publications, trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance.

La vaccination est étudiée, scientifiquement par ces auteurs, dans de si nombreuses collectivités parisiennes, qu'il nous est impossible de rapporter ici en détail le compte rendu de ces belles recherches.

Ainsi, à l'Institut d'Asnières, la vaccination opérée par les auteurs en collaboration avec ROUBINOVITCH a donné :

99 % d'immunisés après 3 injections en 1924 ;

100 % d'immunisés après 3 injections en 1926.

A l'Orphelinat de Cempuis :

100 % de succès.

Dans d'autres Internats : Pensionnat Saint-Nicolas, Maison de la Légion d'Honneur à Saint-Denis, 97 % de succès en 1927, etc... Ces succès sont vérifiés par le contrôle de l'immunisation vaccinale à l'aide des tests habituels.

MM. MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE ont été appelés à organiser la prophylaxie de la diphtérie à l'école primaire départementale de VITRY aux environs de Paris, vaste internat comprenant 900 élèves divisés en trois sections: maternelle, primaire et professionnelle, et où sévissait la diphtérie. Plusieurs cas s'étaient manifestés avant le début de la vaccination, d'autres apparurent après la première et la deuxième injection, et quelques-uns les trois premières semaines qui suivirent la troisième injection. « Or, disent MM. MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE, depuis janvier 1926 (c'est-à-dire depuis quatre ans), nous n'avons jamais observé de cas d'angine diphtérique chez les sujets vaccinés au moyen de trois injections d'anatoxine, depuis un mois au moins, cela malgré des contacts fréquents de ces élèves avec l'extérieur, malgré l'existence de nombreux cas de diphtérie dans la population de Vitry, malgré l'éclosion de plusieurs cas d'angine diphtérique chez les élèves non vaccinés lors de la rentrée ou en cours de vaccination ».

Les auteurs ont répété de multiples recherches sur l'immunisation des enfants. Le Docteur LOISEAU vient de nous faire parvenir de nouveaux résultats, permettant de comparer la valeur des méthodes de vaccination. Nous les reproduisons ici, à titre d'exemple; les recherches approfondies de ces auteurs ne pouvant être rapportées ici *in extenso*.

« Résultats des vaccinations antidiphtériques pratiquées à l'Ecole Primaire départementale de Vitry et à l'Ecole Colbert en novembre et décembre 1930, chez des enfants à réaction de Schick positive.

Réaction de contrôle pratiquée deux mois après la dernière vaccination.

Les enfants ont été divisés dans chaque école en deux séries ; les uns reçoivent les trois injections d'anatoxine de 0 cc. 5, 1 cc. et 1 cc. 5 espacées de *quinze jours* ; chez les autres, les trois injections ont été espacées de *trois semaines*.

En bloc : 89 vaccinés chez lesquels la réaction de contrôle a révélé 4 sujets ayant encore une réaction positive (4,49 %) et 85 sujets à réaction négative (95,50 %).

Vaccinés à 15 jours : sur 45 vaccinés la réaction de contrôle a montré 2 enfants ayant encore une réaction positive (4,44 %) et 43 ayant une réaction négative (95,55 %).

Vaccinés à 3 semaines : sur 44 vaccinés la réaction de contrôle a montré 2 enfants ayant encore une réaction positive (4,54 %) et 42 ayant une réaction négative (95,45 %).

Il ne faut pas induire de ces résultats qu'un intervalle de 15 jours est suffisant. Les conditions de la vaccination, sans doute particulièrement favorables, ont permis son succès dans les deux séries.

EN MILIEU CONTAMINÉ. Dans plusieurs écoles de Paris, MM. MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE ont obtenu des résultats édifiants : 100 % d'immuns, à Vitry, par exemple. Cependant, ces auteurs soutiennent que 2 à 3 % des sujets réceptifs ne sont pas immunisés, un ou deux mois après la troisième injection ; c'est parmi eux que se déclareront des diphtéries.

Dans les préventoriuns et les sanatoriums, ils n'obtiennent, après vaccination correcte, que 85 à 91 % d'immuns, bien que, dans plusieurs de ces collectivités, la diphtérie ait disparu complètement. Ils sont d'avis que l'immunisation chez ces malades s'établit plus lentement, et donne un pourcentage moins élevé de sujets immuns. Les recherches récentes qu'ils ont publiées l'an dernier,

donnent 96 à 100 % d'immunisations, après trois piqures. La quatrième injection réduit ce taux à moins de 1 % dans tous les cas.

ZÖLLER, lui, obtient toujours 100 % de succès, DORTER, à Paris, MEERSSEMAN, à Lyon, obtiennent 99 à 100 %.

M. et G. MOZER, à Berk, opèrent en milieu contaminé, sur plus de 3.000 malades, et rapportent tout récemment leurs résultats à la Société des Nations. Malgré des cas de diphtérie, nombreux et graves chez les non-vaccinés, faisant partie de la collectivité de Berk, malgré 10 cas de diphtérie chez des sujets vaccinés, bénins, en général, on peut dire « que la morbidité et la mortalité par diphtérie » sont, à l'heure actuelle, pratiquement nulles dans cette « collectivité, pourtant très exposée à la contagion, mais « qui est, grâce à l'anatoxine, solidement immunisée ». Ces enfants, très surveillés, médicalement, sont signalés au moindre accroc, et certaines de leurs diphtéries auraient passé inaperçues, dans des milieux autres, non surveillés.

Les résultats des auteurs parisiens sont en rapport avec leurs travaux. Nombre d'entre eux sont disséminés dans les différentes parties de notre travail.

Les faits, on le voit, se multiplient dans notre pays, outre les recherches des auteurs précédemment cités, qui ont eu le grand mérite d'organiser et de diffuser la vaccination.

Ils sont confirmés par nombre d'auteurs, parisiens en particulier :

WEILL HALLÉ, GOROSDITI et Mlle PAPAIOANNOU, GRENET, DEBRÉ et BROCA, RENAULT, DEBRÉ et RAMON, LESNÉ et LAUNOY, ARMAND-DELILLE et Mme ROUDINESCO-WEISS.

Les départements sont moins productifs dans leurs expériences.

Nous citerons PHILIP qui, à Marseille, observe 3 % de non-immunisés.

ESTRADÈRE, à Bordeaux, accuse une diminution con-

sidérable des cas de diphtérie chez les nourrissons, il observe 1,5 % de diphtéries au lieu de 9,31 % avant vaccination, et les coryzas sont abaissés au sixième de ce qu'ils étaient auparavant.

La vaccination est surtout développée dans le département de la Seine, mais, dans tous les autres, on peut affirmer qu'elle s'implante de plus en plus de par l'initiative des bureaux d'hygiène. Les résultats en sont toujours excellents (96 % d'immuns) après vaccination correcte.

A LYON, le Docteur VIGNE a installé et dirige la pratique de la vaccination au Bureau d'Hygiène. Elle est effectuée systématiquement dans les écoles maternelles.

Voici les statistique telles que nous les avons reçues des mains de Mlle Bosc, chef du Bureau de l'Enfance, chargée de la vaccination antidiphtérique au Bureau d'Hygiène, collaboratrice du Docteur VIGNE. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre gratitude.

1° Statistique des enfants vaccinés dans les écoles maternelles :

Un total de 8.229 enfants a été immunisé par trois injections correctement appliquées, autant que possible, depuis 1928 ; le nombre des mal vaccinés, par une ou deux piqûres, diminue chaque année.

Or quelle est la marche de la diphtérie, chez ces vaccinés ?

En 1928, il y a 2.203 vaccinés, par trois injections. Deux d'entre eux contractent la diphtérie. Pas de décès.

En 1929, il y a 2.096 vaccinés à trois injections, 6 d'entre eux contractent la diphtérie. Un décès.

En 1930, il y a 2.272 vaccinés à trois injections; 13 d'entre eux contractent la diphtérie. Un décès.

En 1931 (de janvier à juillet), 1.658 vaccinés à trois injections; 8 d'entre eux contractent la diphtérie. Pas de décès.

Fait paradoxal, les cas de diphtérie augmentent chaque année, chez les vaccinés. Nous avons déjà signalé la vague ascendante de la diphtérie en 1930 dans le monde entier, ainsi que des publications, surgies chaque jour, de partout, le déplorent. Il n'est pas étonnant qu'en valeur absolue, les diphtéries augmentent chez les vaccinés. En valeur relative, elles n'augmentent pas, comparées aux diphtéries chez les non-vaccinés.

En conclusion, depuis 1928, on a vacciné en tout, à Lyon, au Bureau d'Hygiène, 8.229 enfants, parmi lesquels on ne note que 29 diphtériques ayant reçu trois piqûres, soit un taux de 0,3 %. C'est bien peu.

Il faut tenir compte de la virulence particulière des bacilles de Lœffler, qui vivent actuellement, de leur séro-résistance, et du fait que de multiples vaccinations furent, jusqu'à présent, incorrectes. Il suffit d'observer ce qui se passe dans les internats bien surveillés, pour voir qu'une vaccination correctement établie est éminemment efficace. A l'appui de cette constatation, s'inscrivent les résultats obtenus à Lyon, par le Docteur VIGNE et ses collaborateurs, superposables absolument à ceux des auteurs parisiens.

a) A l'internat primaire de garçons de Tourvielle, 98 enfants furent vaccinés, en février 1928, 3 seulement d'entre eux, avec une légère réaction. Six semaines après la troisième piqûre, avec le concours du Docteur LOISEAU, on a pratiqué une réaction Schick : sur les 98 enfants vaccinés, un seul a présenté une très faible réaction de Schick positive, sur 12 enfants non encore vaccinés, 10 ont présenté, par contre, des réactions très positives. Tous ces enfants ont été vaccinés depuis, et une quatrième injection a été faite chez le sujet, qui présentait encore un Schick positif, après la troisième piqûre. Dans cet internat, où la diphtérie faisait auparavant de fréquentes apparitions, le Docteur VIGNE n'a plus observé depuis la vaccination, qu'un seul cas de diphtérie, chez le fils de

la concierge, dont les parents avaient refusé la vaccination.

b) A l'internat primaire de filles du Vernay, la réaction de Schick a été faite au préalable, par le Docteur LOISEAU; elle s'est montrée positive chez 50 % des enfants de 6 à 14 ans. Depuis mai 1928, la vaccination est systématiquement effectuée, et aucun cas de diphtérie ne s'est montré jusqu'ici.

c) Dans les écoles maternelles, nous avons vu que les résultats sont encourageants, ainsi que dans quelques autres collectivités. Des doses d'anatoxine sont constamment à la disposition, et des particuliers et des directeurs d'écoles libres, au Bureau d'Hygiène. Dans les crèches municipales, la rhino-vaccination a été instituée, et sur 97 enfants, 3 ont contracté la diphtérie, en cours de vaccination.

A Lyon encore, nous tenons à signaler les résultats obtenus par MEERSSEMAN, à l'hôpital militaire Desgenettes, où l'on voit qu'une vaccination bien faite et surveillée ne donne pas de désillusions. Nous remercions le médecin commandant MEERSSEMAN d'avoir bien voulu nous communiquer ces résultats. Il pratique la vaccination associée, en mai et en juin 1930, dans un régiment de jeunes recrues, particulièrement atteint par la diphtérie. Les résultats sont éloquents: on observe un nombre beaucoup plus restreint de cas de diphtérie, même parmi les non-vaccinés, moins exposés, de ce fait, à la contagion.

Aucun cas de diphtérie, chez les vaccinés, par voie sous-cutanée.

Deux cas chez des rhino-vaccinés.

L'immunisation fut contrôlée par l'étude de la réaction de Schick, la réceptivité ou l'état allergique des soldats par l'anatoxiréaction.

La vaccination associée donne 99,07 % de négativation du Schick, la rhino-vaccination, faite dans quelques

cas particuliers, n'a donné, nous l'avons vu, que 55,55 % d'immunisation.

Il est intéressant, en outre, pour l'auteur, d'observer la reprise progressive de la diphtérie, après cessation de la vaccination systématique, au fur et à mesure de l'incorporation des jeunes recrues. La vaccination réinstituée en 1931 jugule à nouveau le mal.

Dans le service des contagieux de notre Maître M. le Professeur CHALIER, nous avons abouti aux constatations suivantes :

De janvier 1928 à juillet 1931, soit en 3 ans 1/2, le nombre total des manifestations diphtériques, chez des sujets vaccinés ou non, s'élève à

2.391 cas.

Parmi ceux-ci, 46 avaient été soi-disant vaccinés. Une enquête approfondie montre que 23 d'entre eux ne peuvent être considérés comme tels (vaccination insuffisante ou renseignements incomplets).

Les 23 cas restants peuvent être considérés comme vaccinés, plus ou moins correctement. Qu'on en juge :

Dans 6 cas, les intervalles entre les piqûres furent raccourcis.

Dans 11 cas, les intervalles entre les piqûres furent allongés.

Dans 4 cas, les intervalles entre les piqûres furent irréguliers : l'un allongé, l'autre raccourci.

Dans 2 cas seulement ils ont été corrects.

Sur ces 23 cas, on relève 3 décès, chez des enfants vaccinés avec des intervalles notablement allongés, et surtout amenés trop tard à l'hôpital. La sérothérapie

fut trop tardive, ou des complications eurent le temps d'éclater.

Les autres cas sont bénins, et, en particulier, 6 d'entre eux consistent probablement en des angines banales chez des porteurs de germes (3 enfants n'avaient qu'une culture positive, sans autre signe).

La plupart de ces affections se sont déclarées entre 1 an et 2 ans après la vaccination.

Il est aisé de voir que le pourcentage des cas, 1 cas sur 104 diphtéries, soit 0,96 %, est conforme à celui que signalent les divers auteurs.

Il est de même remarquable que le respect de l'intervalle entre les piqûres semble avoir une grande importance pour la valeur de l'immunité vaccinale (Voir notre article en collaboration avec le Docteur CHALIER sur la diphtérie des vaccinés).

A GIENS. Nous avons, l'an dernier, dressé une statistique à l'Hôpital Renée Sabran, d'où la vaccination a pour ainsi dire fait fuir la diphtérie.

Dans l'espoir de vérifier numériquement ce fait, nous avons compulsé toutes les observations, de 1921 à 1925 et de 1925 à 1929, afin de noter le plus exactement possible tout ce qui concernait la vaccination. Ce que nous cherchions, nous l'avons trouvé.

L'hôpital Renée Sabran, dépendance des Hospices Civils de Lyon, à Giens (Hyères), fonctionne à la fois comme hôpital recevant des tuberculeux dits « chirurgicaux », et comme préventorium pour des convalescents ou, beaucoup plus souvent, ganglionnaires, rachitiques, ou à état général médiocre.

Jusqu'au début de 1930, ces enfants arrivaient de Lyon non vaccinés contre la diphtérie. Ils apportent des

hôpitaux lyonnais ou de leurs familles des germes d'infections divers, malgré le triage soigneux effectué au départ. Les risques de contamination diphtérique étaient donc grands. Ils le sont moins depuis 1930 où les enfants doivent partir de Lyon déjà vaccinés.

Pour réduire ces risques, le Docteur JAUBERT, d'Hyères, médecin de l'hôpital Renée Sabran, avait institué en juillet 1925 la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de RAMON.

Depuis lors, elle fut effectuée systématiquement chez tous les arrivants, quels que soient leur âge et la catégorie à laquelle ils appartiennent, et cela jusqu'au début de 1930.

Nous avons vacciné, non seulement les enfants à mauvais état général avec examen somatique négatif, mais aussi les tuberculeux « chirurgicaux » et les porteurs d'adénopathie trachéo-bronchique, soumis à la cure héliomarine.

On a mis un certain temps pour arriver à la vaccination correcte, mais ces hésitations dans l'application de la méthode ont apporté elles-mêmes leur enseignement (1, 2 piqûres, intervalles).

Les résultats ne nous ont paru influencés, ni par l'âge, ni par l'affection présentée par les malades.

De 1925 à 1929, soit en 4 ans, 1.438 vaccinations ont été pratiquées :

915 enfants ont reçu 2 injections ;

523 enfants ont reçu 3 injections, ou plus : 21 d'entre eux ont même reçu 2 séries de 2 injections, à quelques mois d'intervalle.

Nous faisons abstraction des 79 cas dans lesquels une seule injection a été pratiquée, et que nous considérons comme non-vaccinés. Nous avons relevé avec le plus d'exactitude possible le nombre des cas authentiques de diphtérie au cours des deux périodes de quatre ans, qui s'étendent avant et après l'institution de la vaccination.

De 1921 à 1925, avant l'anatoxine, le nombre des angines diphtériques indubitables s'élève à 50, plus 49 cas suspects, auxquels on a fait du sérum préventif.

De 1925 à 1929, le nombre des diphtéries s'élève à 33, chiffre encore respectable en apparence, mais bien inférieur, en réalité, car il faudrait pouvoir faire la part du nombre des enfants contaminés avant leur arrivée à l'hôpital, où la vaccination surprend l'organisme en pleine période d'incubation, et reste, par conséquent, inactive.

11 enfants, sur ces 33 cas, peuvent être considérés comme non vaccinés, puisqu'ils n'ont reçu qu'une injection, le chiffre des diphtéries est donc abaissé à 22.

Mais il ne faut considérer comme réellement vaccinés que ceux qui ont reçu les 3 injections, à intervalles convenables (conclusions de la Commission réunie à la Société de Pédiatrie, Statistique du Docteur CHALIER).

Or, 19 diphtéries se sont déclarées à Giens, chez des sujets qui ont reçu 2 injections. Et 3 seulement, chez ceux qui ont reçu la série complète, encore les intervalles étaient-ils vraiment raccourcis (dans un cas 6 jours, dans deux cas 12 jours entre les deux premières injections). Ces chiffres se passent de commentaires.

Et c'est surtout par la gravité des cas de manifestations lœffleriennes que les deux époques diffèrent.

De 1921 à 1925, on relève 4 décès et 5 cas ayant nécessité plus de 100 cc. de sérum curatif.

De 1925 à 1929, depuis la vaccination: aucun décès et 3 cas sérieux, un de diphtérie grave mais sans complication, un autre compliqué de néphrite, le troisième compliqué de paralysie. La guérison est survenue normalement après traitement sérothérapique.

Or, sur ces 3 cas graves, 2 sont à éliminer: ils se sont manifestés 7 jours après la première injection, chez des sujets déjà infectés probablement. Le troisième avait

subi deux injections seulement. *Aucun cas sérieux chez les vaccinés vrais.*

Les formes bénignes constituent la totalité des diphtéries. 16 cas très bénins et 13 diphtéries banales qui ont cédé très rapidement. Il s'est agi le plus souvent d'une légère angine avec coryza sanguinolent et présence de Loeffler, tournant court en deux ou trois jours.

Pendant l'été de 1926, les cas de diphtérie ont été assez nombreux pour revêtir l'allure d'une petite épidémie. On relève 16 cas de mars à décembre, dont 8 cas pour le seul mois de juillet. Les causes en restent obscures, mais nous avons pu faire les constatations suivantes :

1° Il s'agissait uniquement de sujets ayant reçu 2 injections.

2° Dans la majorité des cas, l'intervalle entre les piqûres avait été notablement trop court (6 jours, 7, 12, 13, 15 jours au lieu de 20).

Nous ne trouvons donc rien d'étonnant à la réceptivité de ces sujets. D'autant plus qu'il s'agit de terrains débilisés, enfants qui arrivent de la ville, chétifs, souvent en période de convalescence d'une maladie infectieuse, rougeole, coqueluche en particulier, tuberculeux enfin.

Notre statistique conclut donc très nettement à l'efficacité de la vaccination en 3 séances suffisamment espacées, ainsi qu'il est indispensable de l'appliquer aujourd'hui.

Voici le résumé de ces constatations :

Nombre d'enfants ayant reçu 3 piqûres.....	523
Nombre d'enfants ayant reçu 2 piqûres.....	915
Nombre d'enfants ayant reçu 1 piqûre.....	79
Nombre de diphtéries avant la vaccination.....	99
Nombre de diphtéries depuis la vaccination	33
Nombre de diphtéries après 3 piqûres	3
(0,56 %), 99,44 % d'immuns	

Nombre de diphtéries après 2 piqûres	19
(2,07 %), 97,03 % d'immuns	
Nombre de diphtéries après 1 piqûre	11
(13,5 %), 86,1 % d'immuns	

Nous citerons encore ici quelques autres faits parce que nous avons des documents particuliers à leur égard.

Ainsi, les résultats obtenus à l'hôpital Renée Sabran de Giens ont été confirmés par des résultats absolument superposables obtenus à l'Institut Héliο-Marin de notre Maître JAUBERT, à la Plage d'Hyères.

Nous lui avons écrit dernièrement encore pour savoir s'il avait pu dresser ses statistiques. Il nous répond :

« Depuis l'organisation systématique de la vaccination antidiphtérique à l'Institut Héliο-Marin, les cas de diphtéries ont été rares et tout à fait bénins. Même observation pour la ville d'Hyères où la vaccination a porté sur 40 % des enfants de l'Ecole maternelle, étant entendu qu'elle ne peut avoir un caractère obligatoire. Ces 40 % représentent tout de même un assez joli chiffre, si l'on considère que c'est en persuadant les mères, que l'on a obtenu leur autorisation ». La vaccination est, par contre, obligatoire à la Crèche-Garderie Hyéroise où les résultats sont superposables.

Dans la plupart des villes de France, la vaccination se répand comme une vague bienfaisante. Il serait trop long de rapporter tous les chiffres. Elle est particulièrement développée dans les sanatoria, préventoria, internats, où elle donne son rendement maximum.

En Belgique, HENSEVAL et NÉLIS, TEN BÆKKEL HUINNIG favorables à la vaccination, accusent 97 % de succès. DE STELLA confirme récemment ces résultats.

Nous avons écrit dans DIVERS PAYS ÉTRANGERS qui, comme la France, utilisent l'anatoxine de RAMON, nous rapportons quelques-unes des réponses aimables que nous avons reçues :

De Suisse, le Docteur AUDÉOUD (Genève) a bien voulu

nous faire part des résultats d'ensemble obtenus à Genève et dans divers cantons, par la vaccination systématiquement organisée. Nous l'en remercions vivement.

« Nous désirons, dit-il, la rendre obligatoire pour l'entrée à l'école enfantine (correspondant à vos écoles maternelles), cette question est à l'étude...

Les cas de diphtérie chez les vaccinés ont été infimes, on en a cité deux ou trois, à ma connaissance, chez des enfants ayant eu les 3 injections et cela sans mortalité ».

L'immunité procurée par l'anatoxine est, à Genève, aussi de 95 à 98 %, il reste 2 à 5 % d'enfants non immunisés.

« Sur 7.000 vaccinés, cela représente 140 à 350, en moyenne 250. Si on les connaissait on leur ferait une quatrième injection, mais il est impossible de faire la réaction de Schick à tous ces enfants.

D'autre part, il n'y a qu'un très petit nombre qui n'a pas reçu les 3 injections... Il s'est fait, à Genève, un décalage marqué de la maladie en 1930, celle-ci laissant les enfants et frappant les adultes non vaccinés ».

A Genève, sous la direction du Docteur REH, directeur des Services d'Hygiène, qui a établi un fichier des enfants vaccinés pour mieux pouvoir observer les résultats de la prophylaxie, 1.809 enfants ont été immunisés en 1930, sans aucun accident, avec quelques incidents passagers et sans gravité (67 % sans réaction, 20,5 % réaction locale, 12,5 % accès de fièvre).

Le dépôt de Genève de l'Institut Pasteur a fourni depuis le 1^{er} janvier 1919 plus de 8.500 doses de 3 cc. suffisantes chacune pour une vaccination complète. 7.000 vaccinations ont été faites avec plus de 20.000 injections.

On va faire vacciner obligatoirement les enfants admis aux colonies de vacances.

« Sans nous faire d'illusions, nous pouvons cependant constater qu'en Suisse, les cas de diphtérie sont en augmentation de 18,1 %, passant de 3.723 en 1929 à 4.545

en 1930, tandis qu'à Genève, ils ont diminué de 54,3 %, tombant de 289 en 1929 à 132 en 1930 (— 157). Si l'on considère seulement la population scolaire, l'amélioration est plus notable encore, les cas de diphtérie ont diminué de 69,4 %, passant de 173 en 1929 avec cinq décès à 53 en 1930 avec deux décès. (Docteur RILLIET.)

Il semble bien que cet important progrès soit en rapport avec les 7.000 vaccinations déjà faites. C'est un encouragement à continuer dans la même voie et nous demandons à tous nos confrères de nous aider, d'instruire les parents et de les persuader de l'utilité de cette vaccination.

La Société genevoise de pédiatrie, à qui ces chiffres ont été communiqués, vient de publier dans la presse un appel aux familles, pour qu'elles fassent vacciner leurs enfants dès la deuxième année. Espérons qu'il sera entendu ».

Dans le reste de la Suisse, cependant, la vaccination commence à diffuser. Dans le canton de Vaud, à Lausanne, où 520 enfants ont été vaccinés en 1930; à Leysin, 200 enfants tuberculeux l'ont été sans accident; à Neuchâtel, à Berne, où la vaccination faite sur 240 enfants a arrêté une épidémie. A Zurich, Bâle et dans presque tous les cantons, la vaccination s'organise.

« Ajoutons, en empiétant un peu sur 1931, que le 9 janvier dernier, le Service fédéral de l'hygiène publique a envoyé à toutes les autorités sanitaires cantonales une circulaire concernant la vaccination contre la diphtérie. Il constate l'augmentation de la morbidité et de la mortalité de la maladie en Suisse, rappelle les avantages et les services que rend la vaccination et demande aux autorités sanitaires ce qu'elles ont fait en 1930 dans ce domaine ».

En ITALIE, les 41 enfants tuberculeux, vaccinés par la Dssa PAVIA, sans accidents, ont été vérifiés par la réac-

tion de Schick (aucune diphtérie ne s'est déclarée parmi eux).

9 enfants étaient Schick négatifs, avant vaccination;

32 enfants étaient Schick positifs, avant vaccination.

Après vaccination : 37 présentent un Schick négatif, 1 présente un Schick positif, 3 un Schick douteux.

ARTUSI et MIGLIORI, qui ont étudié la valeur antigène de différents vaccins antidiphtériques, concluent à l'efficacité et à la supériorité de l'anatoxine, qui a donné, suivant les doses injectées, et leur provenance, de 87 % à 100 % d'immunisation, contrôlées par la réaction de Schick et le dosage des antitoxines du sérum, 4 mois encore après la vaccination.

Nous remercions ici les auteurs de nous avoir, très aimablement, fait part de leurs résultats.

Nous venons de recevoir, d'une part, une lettre du Professeur WALGREN, de *Göteborg*, qui se dit sceptique à l'égard de la vaccination antidiphtérique, dont il n'a pas l'expérience, la maladie étant très peu fréquente en Suède.

Par contre, une lettre du Professeur MONRAD, de *Copenhague*, répondant à notre appel, se montre très favorable à la vaccination antidiphtérique.

Nous avons vu qu'il utilise une anatoxine de telle valeur antigène intrinsèque qu'une seule injection suffira, lors des essais en cours, à développer l'immunité. Jusqu'ici, les auteurs danois MONRAD, JENSEN, LARSEN, ANDERSEN et BOJLEN ont employé la méthode courante et correcte en général. Leurs résultats sont favorables. Les trois derniers auteurs ci-dessus ont obtenu, dans 42 centres d'enfants, de très bons résultats.

Par exemple :

Sur 40 enfants vaccinés : pas de diphtérie;

Sur 16 enfant non vaccinés : 6 diphtéries.

Les auteurs ont observé cependant, sur *tous* leurs vaccinés, 3 cas de diphtérie, proportion habituelle. Aussi, on

distribuée aux parents des imprimés concernant la vaccination.

JENSEN conclut dans le même sens et estime qu'un recul de 2 ans est nécessaire pour juger de l'état d'immunisation des vaccinés. Pour lui, l'immunité vaccinale dure d'ailleurs beaucoup plus longtemps. Elle est absolument certaine: dans une formation d'enfants, il y eut:

58 immunisés;

6 non immunisés, Deux cas de diphtérie se déclarèrent parmi les 6 non immunisés, la source de contagion étant représentée par deux sujets immunisés porteurs d'otite chronique, dont le pus contenait des bacilles diphtériques. Par contre, ces deux mêmes porteurs de germes sains purent séjourner pendant un an et demi dans une section de 60 enfants vaccinés, sans qu'on observé aucun cas de diphtérie.

Quant au Professeur MONRAD lui-même, il conclut aussi à l'utilité très grande de la vaccination par l'anatoxine sous-cutanée, correctement injectée. Il ne nous a signalé que comme témoin les craintes du public danois à l'égard des vaccinations en général, il ne peut y souscrire, l'anatoxine étant foncièrement différente des vaccins susceptibles de déclencher des encéphalites vaccinales. Ces vivantes preuves de l'efficacité de la vaccination ne sont-elles pas suffisantes pour ébranler les sceptiques ? Certainement si, et elles appuient encore de leur force la preuve numérique de cette valeur.

Notre Maître, le Docteur RAMON, nous a fait parvenir tout dernièrement encore des notes sur les résultats obtenus par l'anatoxine, dans quelques pays. En Italie, CALISTI juge que pour faire œuvre vraiment utile, il faut procéder à la vaccination en masse, de tous les enfants, entre 2 et 10 ans. Il obtient 96,6 % de réactions de Schick négatives, chez les enfants qui ont reçu trois injections d'anatoxine, suivant la méthode courante. Les enfants,

non encore immunisés, l'ont été grâce à une quatrième injection.

GREENGARD, dans le « Journal of American Medical Association », de juillet 1931, obtient 98 % de Schick négatif chez des enfants de 4 jours à 2 ans.

L'immunité est apparue rapidement en 15 jours, mais dans un certain nombre de cas, elle avait disparu au bout de 6 mois.

SELIGMAN, en Allemagne, utilise plusieurs vaccins, mais conclut à la supériorité très nette de l'anatoxine.

RHODES, en Amérique, obtient chez des infirmières, avec les 3 doses d'anatoxine, des résultats bien supérieurs à ceux atteints avec 5 doses du mélange toxine-antitoxine. Il n'observa qu'un seul cas de diphtérie, chez les premières, et 18 cas chez les secondes.

II. — LES TESTS QUI MESURENT L'IMMUNITÉ CONFÉRÉE PAR L'ANATOXINE. — Ce sont les *résultats humoraux* de la vaccination.

Nous les connaissons, ce sont l'*épreuve de Schick* et le *dosage du pouvoir antitoxique du sérum*.

En règle générale, quels que soient leur âge, leurs conditions de milieu, physiologiques ou pathologiques, en 7 semaines à 2 mois après les 3 injections indispensables :

95 à 98 % des sujets voient leur Schick positif devenir négatif et rester tel (RAMON).

LEREBOULLET et JOANNON pourtant obtiennent des Schick négatifs dans 100 % des cas.

ZELLER : 100 % en milieu contaminé.

ROUBINOVITCH, LOISEAU et LAFAILLE : 98,8 %.
« Ainsi, malgré des conditions très différentes, les résultats acquis sont très constants. » (RAMON).

Ceci constitue la plus grande des supériorités de l'anatoxine sous-cutanée vis-à-vis des autres antigènes, étudiés comparativement en Amérique et en Allemagne, avec lesquels on obtient 70 à 80 % de Schick négatifs.

Administrée par d'autres voies, nous l'avons vu, elle perd beaucoup de son pouvoir immunisant.

Mais l'épreuve de Schick, si précieuse soit-elle, nous permet seulement de déceler un « état d'immunité ». *Le dosage de l'antitoxine dans le sérum des sujets vaccinés*, son complément, nous fournit le moyen d'être renseignés avec plus de précision sur la valeur de l'immunité développée par l'anatoxine. Il est un réactif admirablement sensible qui sait traduire la plus légère fluctuation de l'immunité, mais il n'est pas, loin de là, à la portée de tous.

Les travaux hors de pair de RAMON, DEBRÉ, leurs collaborateurs, de MARTIN, DARRÉ, LOISEAU, LAFAILLE, d'autres encore, MOLONEY et FRASER, etc., ont définitivement établi la valeur de ces tests, et nous rappelons une fois pour toutes l'équation :

Immunité = Schick — + taux antitoxique sérum = ou $>$ à $1/30$ U. A

Divers facteurs influencent les tests d'immunité, l'immunité elle-même. Etudions-les avec RAMON, et avec MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE.

1° Tout d'abord, *influence du nombre des injections d'anatoxine sur le taux antitoxique du sérum, intervalles, et valeur des produits vaccinants*. — Une, deux injections élèvent le taux antitoxique, mais, dans bien des cas il n'atteint pas $1/30$ U. A. A la 3° in-

jection, il le dépasse, et de beaucoup, dans 96 à 98 % des cas.

Les chiffres de RAMON sont les suivants :

96 % > 1/30 UA.	{	Dans 39,4 % des cas il est	> 1 UA.	}	90 % environ	> 1/10 UA
		— 50 %	— > 1/10 UA.		immunité très solide	
		— 5,8 %	— > 1/30 UA.			
		— 4,4 %	— < 1/30 UA.			Schick + réceptifs.

Cela dépend des sujets, évidemment, ainsi MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE rapportent le cas d'une fillette possédant un seuil de 4 U. A., particulièrement élevé, se maintenant 3 ans, puis 6 ans après vaccination. Le sérum de cette enfant a contenu jusqu'à 50 unités six semaines après vaccination.

Quel effet produira, chez les différents sujets, la 4^e injection ou injection de rappel ?

RAMON nous écrivait, en juillet dernier, que cette injection de rappel, faite une fois pour toutes (et non tous les ans, c'est inutile), un an après la série des 3 injections, suffit à négativer les 4 à 5 % de sujets Schick positifs, dont elle augmente le taux antitoxique bien au delà de 1/10 U. A.

Chez les sujets Schick négatif, la 4^e injection provoque un bond antitoxique qui, souvent, dépasse l'unité, chez deux enfants sur cinq. Il n'en faut pas plus pour prouver à jamais la valeur d'une 4^e injection, faite à *long intervalle* des premières. Le délai établi par ZÆLLER et RAMON est pourvu d'une grande efficacité faisant appel à la réactivité acquise.

Nous avons déjà longuement insisté sur la haute

puissance immunisante des anatoxines de valeur antigène intrinsèque très élevée, que RAMON a expérimentées en grand.

La méthode des vaccinations associées donne, nous l'avons vu, un pourcentage d'emblée plus élevé d'immunisés, vérifié par un Schick négatif dans 100 % des cas. Le taux antitoxique du sérum de tels vaccinés est au moins aussi élevé que celui des vaccinés par l'anatoxine seule.

Quant aux autres méthodes de vaccination par l'anatoxine, nous avons vu qu'elles donnaient des chiffres inférieurs, le Schick n'est négativé que dans 55, 60 à 70 % des cas, tant avec la Rhino-vaccination qu'avec le procédé de LÆWENSTEIN. Il est inutile de commenter ce fait. En outre, ARTUSI signale que l'immunité conférée par de telles voies, et par les autres antigènes (toxine-antitoxine par exemple) est plus labile que l'immunité due à l'anatoxine. Le taux antitoxique baisse rapidement, et d'ailleurs, reste toujours moins élevé que le taux conféré par l'anatoxine.

L'anatoxine l'emporte donc définitivement, tant par ses résultats immédiats que par la *durée* et la *valeur* de son action ; nous sommes entraîné à parler, à propos des tests de l'immunité, de cette durée et des modifications que subit l'immunité vaccinale sous l'influence de facteurs divers.

Nous savons, tout d'abord, que l'immunité antidiphtérique croît avec les années, qu'elle soit naturelle ou artificielle.

Or, les recherches de RAMON, DEBRÉ et leurs colla-

borateurs, montrent que l'efficacité de la vaccination varie suivant *l'âge auquel elle a été effectuée.*

Après la vaccination, la proportion des sérums dont la valeur antitoxique est supérieure à 1 U. A. est de :

31 % chez les enfants vaccinés avant 6 ans ;

40 % chez les enfants vaccinés entre 6 et 10 ans ;

57 % chez les enfants vaccinés après 10 ans.

La proportion des sérums dont le pouvoir antitoxique est supérieur à 1/10 U. A. est de :

38,6 % chez les enfants vaccinés avant 6 ans ;

52 % chez les enfants vaccinés entre 6 et 10 ans ;

53 % chez les enfants vaccinés après 10 ans.

Ces différences tiennent à ce fait que le nombre des enfants à Schick négatif augmente avec l'âge, correspondant à un taux antitoxique plus élevé. Or, on obtient une teneur en antitoxine d'autant plus élevée que le taux des sujets est déjà, spontanément, plus haut que celui des sujets à Schick+ et, parmi ces derniers, les enfants les plus âgés sont ceux qui possèdent le taux le plus voisin de l'immunité (1/30 U. A.), grâce à l'immunisation occulte que ne possèdent pas les plus jeunes. En effet :

Le sérum a un pouvoir antitoxique juste supérieur à 1/30 U. A. chez :

6,8 % des enfants vaccinés avant 6 ans ;

3,6 % des enfants vaccinés entre 6 et 10 ans ;

4,7 % des enfants vaccinés après 10 ans.

La même proportion, 3, 4 à 4,7 % reste inférieure à 1/30 U. A. aux différents âges ; il semble s'agir d'un défaut humoral invariable spontanément et souvent difficile à vaincre artificiellement.

Après vaccination, le pourcentage des sérums riches en antitoxines est d'autant plus élevé que les enfants ont été immunisés à un âge plus avancé. On pourrait donc se demander s'il n'y aurait pas lieu d'attendre, pour vacciner les enfants, afin de leur conférer une immunité plus élevée ? Non, c'est inutile, car, nous allons le voir, cette immunité croît avec les années, à partir du moment où la vaccination est effectuée, et elle devient, plus tard, égale chez les différents sujets, dont le terrain ne présente pas de résistance particulière à l'immunisation.

3° L'immunité est, en effet, *renforcée par le contact des diphtériques*. Comme les chances de contact se font plus nombreuses à mesure que les sujets vieillissent, il n'est pas étonnant, d'après ce que nous savons, que les enfants plus âgés voient leur immunité, naturelle ou artificielle, augmenter. On ne peut, cependant, tirer des statistiques des conclusions formelles, un contact pouvant être ignoré, de même que l'existence de porteurs de germes sains.

4° Quant à l'influence de l'ancienneté de la vaccination sur la teneur du sérum en antitoxine, elle soulève le problème de la durée de l'immunité vaccinale, de son devenir.

D'après les recherches de DEBRÉ et RAMON, même chez les enfants vaccinés depuis plus de 4 ans, on peut en voir un petit nombre, 2,5 %, qui n'ont pas d'immunité protectrice.

Chez les sujets dont le sérum est riche en antitoxines :

95 % sont vaccinés depuis plus de 4 ans ;

95 % sont vaccinés depuis plus de 3 ans ;

89 % sont vaccinés depuis plus de 2 ans ;

82 % sont vaccinés depuis plus de 1 an.

On voit que la richesse du sérum en antitoxine ne diminue pas avec les années, au contraire ; c'est un fait capital, démontré par d'autres recherches de RAMON et DEBRÉ, que nous ne saurions mieux faire que de rapporter ici ; de même que quelques chiffres apportés par d'autres auteurs :

RAMON et DEBRÉ, après avoir rapporté, dans les *Annales de l'Institut Pasteur* de septembre 1930, les résultats détaillés de MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE, de M. et G. MOZER, concluent ainsi : 4,5 % de réactions de Schick se montrent positives et 95,5 % se montrent négatives chez des sujets vaccinés 2 ans, 3 ans et 4 ans auparavant. Ce sont les mêmes pourcentages que ceux obtenus lorsque l'épreuve de Schick est pratiquée quelques semaines ou quelques mois seulement après la dernière des trois injections d'anatoxine. « C'est donc bien la preuve que les sujets vaccinés gardent, au minimum pendant 4 ans, l'immunité spécifique acquise ou perfectionnée, grâce à l'anatoxine, immunité au moins suffisante pour que chez ces vaccinés, l'épreuve de Schick se révèle négative, aussi bien 4 ans que quelques semaines après la vaccination. »

Les auteurs ont cherché à apprécier le degré d'immunité que conservent les sujets vaccinés, dans les années qui suivent la vaccination, avec DEBRÉ, MOZER et Mlle PICHOT, ils ont envisagé tout spécialement

l'influence de l'ancienneté de la vaccination sur le taux antitoxique de 105 enfants. 4 % d'entre eux seulement possèdent, dans leur sérum, moins de 1/30 d'unité antitoxique.

Sur 39 enfants vaccinés depuis plus de 4 ans, 17 possèdent un sérum ayant une valeur antitoxique supérieure à une unité, 20 possèdent plus de 1/10 d'unité, un seul est inférieur à 1/30.

Chez les enfants vaccinés depuis plus de 4 ans, 95 % ont une teneur antitoxique égale ou dépassant 1/10 d'unité, de même chez ceux qui sont vaccinés depuis plus de 3 ans.

La richesse en antitoxine du sérum des sujets vaccinés, ne diminue pas avec les années : « D'après tout ceci, il ne semble pas illogique, non plus que prématuré, d'affirmer et de conclure, dès maintenant que l'immunité antitoxique, qui est artificiellement conférée par l'anatoxine et qui, dans certains cas, est probablement augmentée, consolidée par l'immunité naturelle d'origine occulte, persiste, comme celle-ci, pendant de longues années encore, et vraisemblablement toute la vie. Nul doute, en effet, que cette immunité, qui s'est montrée si stable durant plus de 4 années, ne se maintienne pendant de longues années encore, assez forte pour préserver l'individu vacciné vis-à-vis de la toxi-infection diphtérique. Après avoir augmenté plus ou moins longtemps encore, après la dernière injection d'anatoxine, l'immunité, ou, si l'on préfère, la quantité d'antitoxine que récite l'organisme, diminuera peut-être par la suite, mais il suffira probablement, à l'exemple de ce qui se passe dans

l'immunisation spontanée, de quelques contacts bien minimes (sans infection décelable), avec le bacille de LOEFFLER, pour que cette immunité prenne un nouvel essor. » (RAMON et DEBRÉ).

Pourtant, certains auteurs contestent la valeur du Schick et du dosage des antitoxines dans le sérum. Ils ont pu observer des cas de diphtéries chez des sujets dont le Schick s'était montré négatif quelques mois, des semaines auparavant.

Nous avons longuement insisté plus haut sur les variations de l'immunité, nous rappelons donc que le Schick a une valeur au moment même où on l'interroge et se montre, en règle générale, un fidèle reflet de l'immunité, solide ou défaillante. Il ne signe pas un engagement à vie, RAMON, ZOELLER, dont les expériences sont en nombre imposant, s'expriment catégoriquement à cet égard (V. plus loin).

VINCENT, PILOD, ZOELLER ont signalé, il est vrai, 4 cas de diphtérie avec Schick négatif, sur 1.472 hommes, à Belfort. Diverses interprétations peuvent naître de tels faits (MEERSSEMAN). Il faut remarquer qu'entre sujets à Schick négatif et sujets à Schick positif, il existe une différence de degré quantitative et non qualitative. La limite entre le Schick positif et le Schick négatif « ne représente qu'un jalon », qui marque le point à partir duquel l'immunité est suffisante pour ne point contracter la diphtérie. Mais on conçoit que ce seuil puisse ne pas être rigoureusement absolu, et que, pour les sujets à taux antitoxique limite, le repère immunologique puisse paraître quelquefois en défaut. Mais, le fléchissement passager ou plus durable

qui accompagne l'éclosion d'une diphtérie se traduit par un Schick positif, presque toujours, d'autant plus facilement que le taux antitoxique dépasse d'un chiffre plus faible le taux limite de 1/30 d'unité.

Nous discutons, en somme, sur des cas exceptionnels, des cas de diphtérie chez des sujets vaccinés. Nous allons maintenant les envisager de plus près en étudiant :

III. — LA VALEUR ET LA DURÉE DE L'ANATOXI-VACCINATION.

Nous l'avons vue vivre, évoluer dans le temps et dans l'espace.

Sa valeur ? Il faut avouer qu'elle n'est pas parfaite, bien entendu, comme toute création humaine. Il nous semble, cependant, que les chiffres parlent en sa faveur, et que son mérite est de mettre l'organisme en mesure de lutter contre l'hypervirulence du bacille de Lœffler répandu aujourd'hui.

Sa durée ? Elle ne s'est pas démentie depuis 1925. Les termes mêmes de RAMON nous permettent d'espérer qu'elle dure longtemps, autant que la vie peut-être ? C'est peut-être voir trop loin ; qu'on en juge par ce qui suit :

QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LA DIPHTÉRIE DES VACCINÉS

Nous inspirant, à la fois des travaux parisiens, de l'expérience de notre Maître, le Docteur J. CHALIER, nous nous sommes attachée à étudier l'allure clinique de ces manifestations. Leur étude plus approfondie se

trouve dans un travail centré sur cette question, que le Docteur J. CHALIER a bien voulu publier avec notre collaboration. Là figureront les observations de tels cas, soignés dans son service et recueillis par les soins éclairés de notre camarade le D^r BOYER (il a bien voulu nous les abandonner, nous l'en remercions vivement).

L'étude de la diphtérie chez les sujets vaccinés comporte les points suivants :

I. — QU'ENTEND-ON PAR DIPHTÉRIE DES VACCINÉS ? — Elle ne doit être admise que dans certaines conditions établies avec précision par la Commission pour l'étude de la diphtérie nommée en mars 1930 par la Société de Pédiatrie de Paris, constituée par les Docteurs L. MARTIN, RAMON, LOISEAU, LAFAILLE, ARMAND-DELILLE, DEBRÉ, GOURNAY, GUILLEMOT, HALLÉ, LEREBoullet, LESNÉ et TERRIEN.

a) Pour dire diphtérie *chez un vacciné*, il faut :

1° Que la vaccination ait été complète, pratiquée suivant les règles que nous avons exposées ;

2° Vérifiée avec certitude. Nous savons que, trop fréquemment encore, des enfants sont inscrits comme vaccinés alors qu'ils ont échappé à une vaccination correcte. Certains, convoqués, ne reviennent pas, d'autres, indociles, ne reçoivent pas des doses suffisantes. Enfin, il est triste de constater que des confusions regrettables se sont produites entre sérum, anatoxine, réaction de Schick et même vaccin jennérien. Voici pourquoi un *contrôle* systématique de la vaccination s'impose à l'avenir ;

3° Il faut qu'un *laps de temps suffisant* se soit écoulé

pour qu'on puisse parler de vaccination. 30 jours au moins après la dernière injection sont nécessaires : alors l'immunité a eu le temps de s'installer, ou ne se produira pas, à moins que le sujet ne présente qu'un Schick à retardement ; dans ces deux cas, mauvais producteur d'anticorps, il a eu le temps de répondre catégoriquement dans un sens défavorable ;

4° Il faut que la diphtérie soit *vérifiée bactériologiquement*, et même qu'elle possède des *signes cliniques typiques*. Car il pourrait s'agir d'une angine banale chez un porteur de germes dont le Schick restera négatif, alors qu'il est positif chez le diphtérique.

Il est d'emblée évident qu'on étiquette beaucoup trop aisément diphtérie une angine survenue chez un soi-disant vacciné, une vaccination incomplète ou mal faite n'est pas une vaccination.

b) *De nombreuses causes d'erreurs* se glissent dans les statistiques et s'inscrivent contre l'anatoxine. Nous venons de parler des contrôles insuffisants, ajoutons à cela les préjugés, la malveillance du public. Les yeux fixés sur la vaccination, il signale comme diphtérie la moindre manifestation rhino-pharyngée, alors que nombre de diphtéries indubitables ne sont pas décelées chez des non vaccinés.

Un certain nombre d'enfants en outre ne sont pas suivis ; et LEREBoullet et Gournay, les autres auteurs parisiens, considèrent avec juste raison « qu'il ne faut pas considérer comme vaccinés des enfants dont on ne connaît pas les détails de vaccination... Nous aurions certainement vu beaucoup de diphtéries chez

des vaccinés si nous n'avions pas tenu compte de ces multiples causes d'erreur ».

II. — QUELQUES TRAITS CLINIQUES DE LA DIPHTÉRIE CHEZ LES VACCINÉS. — Il est indubitable que le vaccin exerce une influence sur les caractères même des diphtéries qui peuvent se déclarer malgré son intervention.

Dans l'immense majorité des cas, elles sont très bénignes.

Simple coryza, sans température, sans angine, contenant des bacilles de LÖEFFLER, il s'accompagne d'adénoïdite diphtérique qui lui survivra plus ou moins longtemps. Ce peut être un degré de plus : une *angine rouge* d'allure banale, si ce n'est l'*ensemencement*...

Angine pullacée, *angine d'allure herpétique*, la diphtérie revêt des masques divers. On peut penser d'ailleurs, dans ces cas, à une angine banale chez un porteur de germes. Comment faire la discrimination ?

La diphtérie est plus tenace qu'une angine banale. Le sujet ne présentait pas, auparavant, de bacilles et n'en conserve pas toujours après la diphtérie. Le porteur garde les siens ; alors que son Schick est négatif, il reste positif pendant plus ou moins longtemps chez les diphtériques.

Plus rares sont les *diphtéries moyennes* chez les vaccinés ; leur guérison ne se fait, en général, pas attendre, tous les degrés s'échelonnant entre elles et les *formes abortives*.

Enfin, il existe de bien rares cas de *diphtéries*

graves, susceptibles d'entraîner la mort, dans des cas exceptionnels, au milieu d'un syndrome malin. GRENET, qui en rapporte trois cas, en infère que la vaccination n'atténue pas la gravité des diphtéries. Mais l'expérience considérable de RAMON, DEBRÉ, LEREBoullet et GOURNAY, JOANNON, ARMAND-DELILLE, MOZER s'inscrit nettement contre cette opinion.

Il faut bien se dire, à propos de ces formes sévères, que l'exception confirme la règle, et il est intéressant de retenir, par exemple, que sur 12 cas de diphtéries graves, ARMAND-DELILLE et Mme ROUDINESCO-WEISS ont vu une guérison: celle du seul vacciné parmi ces malades.

On peut voir des *croups*, secondaires ou d'emblée, dont le cas de RAMON, terminé par la mort, est discutable.

Les *complications*, enfin, peuvent surgir: pulmonaires, en particulier, broncho-pneumoniques, parfois fatales, les otites, qui passent facilement à la chronicité, et font de ces enfants des porteurs de germes. Les paralysies peuvent se rencontrer.

Les complications rénales, cardiaques, sanguines ne sont pas fréquentes.

Surtout, il ne faut pas croire que cette énumération tente de prouver la fréquence et la gravité de la diphtérie de ces sujets. Elles restent, souvenons-nous-en, très exceptionnelles et sont dues le plus souvent (en admettant que le sujet ait été bien vacciné), à l'utilisation trop tardive de la sérothérapie.

Le *pronostic* est bien meilleur dans l'immense majorité des cas, que celui de la diphtérie des sujets

neufs (Commission de la Société de Pédiatrie). Un seul point noir : les sujets, par elle atteints, peuvent rester porteurs de germes sains pendant une période variable, qui peut être longue. Sur cet état particulier, fait d'immunité générale et de réceptivité locale au niveau de la muqueuse qui crée, en quelque sorte, un mur contre l'infection, ZÆLLER soutient que la vaccination n'agit pas.

III. — L'ÉPOQUE D'ÉCLOSION DE CES DIPHTÉRIES PAR RAPPORT A LA VACCINATION, ne semble pas être une constante. Elle n'a pas suscité jusqu'ici de recherches bien approfondies. Nous avons essayé, dans notre statistique (voir article) de classer les faits, et nous pouvons remarquer ceci :

Elles sont surtout fréquentes dans le cours des deux années qui suivent la vaccination. La 3^e, la 4^e années ne voient que des cas exceptionnels. On n'en signale aucun à notre connaissance après 4 ans. Il semble donc que l'immunité vaccinale passe par un taux minimum, au cours des deux années qui suivent son institution, pour réascensionner et se consolider plus tard. Un recul de quelques années encore nous enseignera si des diphtéries se font à nouveau plus fréquentes, 7 ans, 10 ans après vaccination, ou si elles ont disparu pour toujours.

IV. — QUE DEVIENNENT, CHEZ CES SUJETS, LES TESTS DE L'IMMUNITÉ ? — Dans l'immense majorité des cas, l'équation que nous avons exposé plus haut, se véri-

fié exacte : le taux antitoxique de ces malades baisse au-dessous de $1/30$ d'unité, d'autant plus que la réceptivité est plus grande. Le Schick devient, en même temps, positif. Les tests immunitaires évoluent de même qu'au cours d'une diphtérie banale, il est remarquable que l'immunité se rétablit plus vite chez un vacciné que chez un non vacciné, et surtout exécute un bond sous l'influence d'une seule injection de rappel.

Dans les cas très bénins de diphtérie chez des vaccinés, le taux antitoxique reste très voisin de $1/30$.

Enfin, il existe quelques cas exceptionnels où il est resté à $1/30$, $1/10$ avec Schick négatif.

Dans les *Annales de Médecine* de mai 1931, DEBRÉ, RAMON et THIROLOIX apportent des documents, études de 40 enfants diphtériques du service du Docteur GUILLEMOT à l'Hôpital Bretonneau (dont 6 chez des vaccinés).

Nous tenons à rapporter ici leur opinion :

« Aucun de ces enfants ne possédait dans son sérum une dose d'antitoxine égale à $1/50$ d'unité par centimètre cube, aucun donc n'était immunisé. L'hypothèse la plus simple pour expliquer ce fait, est que ces enfants n'ayant pas réagi à l'antigène diphtérique injecté (anatoxine), n'ont acquis aucune immunité. Mais il est impossible de ne pas être frappé de la fréquente bénignité et de la lente aggravation de la diphtérie chez ces sujets infectés par des bacilles souvent extrêmement pathogènes; et aussi de ce fait déjà signalé plus haut que la seule diphtérie hypertoxique, qui finit par guérir, avait frappé un enfant vacciné. On peut donc se demander si ces sujets ne possédaient pas une certaine immunité avant le

début de la maladie. L'observation de Suz. Dum... plaide en faveur de cette manière de voir. Pendant plusieurs jours, en effet, l'enfant, à n'en pas douter, hébergeant à ce moment des bacilles diphtériques, hautement pathogènes dans son pharynx, est soignée pour un phlegmon de l'amygdale. Cet état persistant on incise ce prétendu phlegmon de l'amygdale, et ce n'est que dans la nuit suivante, à la suite du traumatisme local, que les fausses membranes se développent. L'enfant ne vient à l'hôpital que le septième jour, dans un état extrêmement sévère (diphtérie hypertoxique), malgré lequel elle guérit. Jamais nous n'avons observé une diphtérie aussi grave, traitée aussi tard, se terminer par la guérison. Comment expliquer cette tolérance relative, vis-à-vis de bacilles diphtériques si pathogènes et aussi les différences remarquables dans la gravité de la diphtérie chez ces vaccinés ? On peut penser qu'il existe chez ces sujets une certaine immunité antitoxine avant la maladie, mais que, au moment où nous titrons leur sérum, la très faible quantité d'antitoxine qu'ils possédaient, a servi à neutraliser la toxine produite par le germe au niveau du pharynx. C'est cette faible quantité d'antitoxine qui empêche, et les phénomènes toxémiques, et l'envahissement local par les fausses membranes. Pour que la diphtérie puisse éclore, il faut en effet, que le germe projeté ou hébergé dans le pharynx trouve à ce niveau des conditions favorables à son développement. Parmi ces conditions, l'expérimentation le prouve, il faut tenir compte de l'état de la muqueuse. Que, pour des conditions ignorées dans la plupart des cas, mais bien claires chez l'enfant Dum..., la muqueuse soit altérée, le germe cultivant alors en surface, accentue fortement sa sécrétion toxinique. Si la toxine trouve à ce moment dans le sang une quantité d'antitoxine suffisante (en général, plus de 1/30 d'unité antitoxique), elle est neutralisée, la muqueuse se répare aussitôt, et la maladie cesse d'évoluer. Si, au con-

traire, la toxine n'est pas neutralisée par l'antitoxine, elle va agir sur la muqueuse, en créant une escarre et cette escarre constitue le milieu favorable au développement du germe. La toxine ayant créé l'escarre, le germe peut alors « s'implanter », cultiver localement, se multiplier, grâce à ce pouvoir pathogène essentiel que nous avons pu titrer. La toxine passe alors dans la circulation et les phénomènes toxémiques apparaissent.

Or, les diphtéries des vaccinés nous représentent justement un terme intermédiaire entre ces deux éventualités. La quantité d'antitoxine que possèdent ces enfants est insuffisante pour neutraliser complètement la production locale de toxine, elle la neutralise partiellement, elle empêche surtout sa diffusion dans la circulation générale. Ce fait, paradoxal en apparence, qu'il faut plus d'antitoxine pour neutraliser localement la toxine, et arrêter l'éclosion du foyer, que pour empêcher la toxémie, a été bien mis en évidence, par l'un de nous (RAMON), au cours d'expériences maintes fois répétées sur l'animal. Ainsi, par exemple, pour une dose de toxine suffisante, le cobaye, immunisé à l'aide de l'anatoxine, présente une escarre au point d'inoculation, mais aucun phénomène de toxémie, et survit, alors que les témoins meurent, avec des signes d'intoxication générale; la teneur en antitoxine des humeurs de l'animal vacciné a été suffisante pour empêcher la toxémie et la mort, insuffisante pour empêcher l'escarre locale.

C'est précisément parce que la quantité d'antitoxine que possèdent les sujets vaccinés et mal immunisés, est minime, qu'il ne faut pas attendre pour pratiquer chez eux la sérothérapie antitoxique. Si l'on attend, le faible seuil de leur immunité active est bientôt dépassé, le germe s'implante, la toxine se diffuse et la maladie évolue et peut être mortelle.

Dans certains cas, cependant, cette immunité, quoique faible, est suffisante pour arrêter l'évolution de la ma-

ladié ; l'escarre locale, dont la traduction clinique est à ce niveau la fausse membrane, guérit seule et rapidement et tout rentre dans l'ordre, sans aucun traitement.

Le raisonnement que nous tenons pour les vaccinés on peut également le tenir pour les sujets dont l'immunisation a été spontanément acquise. Tel est précisément le cas unique auquel nous faisons allusion plus haut. Ici le sérum titrait, nous l'avons dit, plus de 1/30 d'unité au centimètre cube. Cet enfant — soit dit en passant — a donc eu une diphtérie malgré une teneur en antitoxine dans son sérum, qui lui assurait une réaction de Schick négative (nous rappellerons à ce propos, que nous avons déjà observé un cas de diphtérie bénigne chez un enfant vacciné, et présentant une réaction de Schick négative). Chez l'enfant de notre observation, la diphtérie tourna court, 36 heures après son entrée à l'hôpital, un minimum de traitement spécifique ayant été institué. Le cas de ce sujet, unique, répétons-le dans nos observations, nous montre qu'un taux d'antitoxine, même légèrement supérieur à 1/30 d'unité, n'est pas toujours suffisant, pour mettre complètement et sûrement le sujet qui le possède à l'abri de l'infection diphtérique; il peut cependant le protéger contre l'intoxication. Dans de tels cas, en effet, le bacille diphtérique est plus ou moins rapidement neutralisé par l'antitoxine en circulation, et ne peut, par conséquent, provoquer que des désordres locaux légers et non une mortification véritable des tissus. Le germe ne peut alors s'implanter profondément et pulluler davantage; les traces de l'infection disparaissent rapidement ».

VII. — LE POURCENTAGE DES CAS. — Il serait trop long de rapporter ici tous les cas. Ils se trouvent dans notre travail consacré à cette étude; quelques chiffres, d'ailleurs, ont été exposés plus haut.

A Lyon, dans les écoles maternelles, on observe à peu près, depuis 1928, 1 diphtérie sur 1.329 sujets vaccinés.

A Paris, la Commission réunie par la Société de Pédiatrie, réunissant tous les cas connus dans la capitale, conclut que le taux des diphtéries chez ces enfants ne dépasse pas 1 sur 1.600 vaccinés.

Il est aisé de voir qu'elle n'est vraiment pas fréquente, moins même que ne pourrait le faire supposer le chiffre des sujets à Schick positif après 3 piqûres 4 %.

Nous avons remarqué en outre qu'aucune diphtérie n'a été signalée encore après la 4^e injection. Son institution est, il est vrai, assez récente, et un certain recul est toujours nécessaire, mais il est permis de croire qu'il n'y aura pas plus de diphtéries après la 4^e piqûre, qui réduit à rien le taux des réceptifs, à l'avenir qu'au jour présent.

VIII. — POURQUOI UNE DIPHTÉRIE SE DÉCLARE-T-ELLE CHEZ UN SUJET VACCINÉ ? — Les considérations qui occupent la première partie de notre travail nous permettront de passer rapidement en revue les différentes hypothèses qui se présentent à l'esprit.

A. — Eliminons d'emblée les causes diverses de vaccination incorrecte, nous les connaissons.

B. — 1. *Le sujet, correctement immunisé, son taux antitoxique baisse. Pourquoi ?*

a) *L'immunité tend à disparaître au bout d'un an environ, spontanément.*

Cette *involution* de l'immunité vaccinale se produirait chez un certain nombre de sujets. Cette hypothèse a été formulée par notre Maître, le Docteur CHALIER, constatant l'époque d'éclosion maxima au cours des deux premières années qui suivent la vaccination. Dans son service, en effet :

2 cas seulement de diphtéries se sont déclarés au cours des deux premiers mois, explicables par une anergie post-vaccinale prolongée ;

3 entre 6 mois et 9 mois, après la vaccination ;

9 entre 11 mois et 18 mois, après la vaccination ;

7, 2 ans après la vaccination, environ.

Plus tard, les diphtéries sont l'exception (2 cas avant 3 ans).

On peut être tenté, par conséquent, de songer à sa disparition en 1 an ou 2 chez un faible pourcentage d'enfants ; c'est pourquoi notre Maître préconiserait volontiers l'injection de rappel, effectuée une fois par an.

Mais il est remarquable que si l'immunité baisse passagèrement, elle réascensionne certainement ensuite, avec les années, puisque les diphtéries se font alors plus rares avec l'aide de l'immunité occulte.

b) On peut donc supposer, légitimement semble-t-il, que les baisses immunitaires se produisant chez beaucoup de sujets, sous l'influence d'une cause anergisante quelconque (v. plus haut) restent insignifiantes. Chez quelques-uns seulement elles se montrent de plus grande amplitude et, si un contagion s'établit à ce moment, une diphtérie s'installe.

c) Il existe, en effet, de *bons* et de *mauvais producteurs* d'immunité, nous le savons.

Il existe toute une gamme de nuances dans l'activité immunitaire. Depuis le normal, chez qui on observe une courte période d'*anergie post-vaccinale* presque constante et à laquelle il faut penser (une diphtérie peut éclore à cet instant précis) jusqu'à l'anergique constitutionnel qui ne s'immunisera jamais, en passant par celui qui présentera après vaccination un Schick à retardement, une anergie post-vaccinale durable et par celui dont le Schick est particulièrement abrégé, qui se rapproche de l'anergique constitutionnel très difficile à vacciner.

3. — *Le facteur résistance locale* à l'infection peut être en cause, la déficience d'une muqueuse particulièrement labile permet, dans certains cas, l'éclosion d'une diphtérie. Certains enfants sont, de ce point de vue, de véritables prédisposés ; épisodiquement de même le sont les rougeoleux (RENAULT). On vient de lire les paroles de DEBRÉ, RAMON et THIROLOIX sur ce point.

Surtout, il importe de ne pas oublier que de tels cas sont l'exception, minime lorsque l'on considère le nombre immense des vaccinés.

4. — Et il faut compter encore avec la virulence des germes, si importante, en 1930 surtout, et coupable de bien des méfaits. Les races des bacilles ont été invoquées.

5. — La précocité du traitement, si elle n'empêche pas la diphtérie, peut du moins la faire avorter.

IX. — LE TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE CHEZ LES VACCINÉS. — Il diffère peu de celui qu'on oppose à l'heure actuelle aux diphthériques non vaccinés. Il consiste dans :

1° Une sérothérapie précoce, à doses suffisantes, à moins que l'angine ne se présente avec des caractères d'une bénignité remarquable, comme, souvent, elle se manifeste chez les vaccinés. Surveiller le malade, « l'aiguille à la main », ne pas hésiter à agir. Il est de tristes exemples des conséquences fâcheuses de l'abstention.

2° Une arme précieuse, aussi utile que le sérum, chez les vaccinés, est l'injection supplémentaire d'anatoxine que nous tenons à rappeler ici, maintes fois préconisée au cours de ce travail. Elle agit instantanément, provoque un bond antitoxique capable de juguler l'infection à son début, en réveillant l'immunité défaillante.

3° Un dernier point à retenir est que les deux thérapeutiques ne se nuisent pas, comme on l'avait craint. L'anatoxine ne contient pas de sérum, les accidents anaphylactiques ne sont donc pas à craindre, lorsque le sérum lui succède. Il est en outre démontré aujourd'hui que leurs actions ne s'entravent pas.

Il faut donc, en pratique, injecter 2 cc. d'anatoxine et une heure plus tard la première dose de sérum.

Les angines, déjà exceptionnelles chez les vaccinés, tourneraient court si, toutes, elles étaient ainsi traitées dès le début, demain, nous osons l'espérer, verra leur disparition.

CHAPITRE VI

L'essor actuel et le devenir de l'anatoxi-vaccination

1. — *Son essor mondial*

Un ensemble de résultats obtenus à la suite d'essais nombreux et variés, qui furent poursuivis durant plusieurs années, à partir de fin 1923, permet de prévoir une organisation de plus en plus rationnelle de la vaccination anatoxinique. A l'heure présente, l'essor mondial de la vaccination s'impose aux yeux de tous.

EN FRANCE, dès 1927, le vœu de l'Académie de Médecine la consacre. Depuis 1928, une campagne active de propagande au moyen de conférences, de tracts, etc., est entreprise par les organisations d'hygiène, sagement conseillées par le Docteur J. RENAUD, qui, dès 1922, avec le Docteur LÉVY, effectuait les premiers essais de vaccination en France, à l'aide des mélanges surneutralisés.

En 1930, RAMON signale que plus d'un million de sujets ont été vaccinés par l'anatoxine en France. « Il ne faut pas limiter la vaccination à quelques individus, il faut convaincre le public de sa nécessité, il faut l'organiser, la rendre systématique, l'étendre à tous les sujets susceptibles de se montrer réceptifs à la maladie. » Les collectivités, quelles qu'elles soient, sont vaccinées obligatoirement. Un contrôle soigneux de l'immunisation est organisé. Chaque sujet est muni d'un certificat de vaccination correcte. Si ces mesures ne sont pas, aujourd'hui même, généralisées, elles sont sur le point de l'être, espérons-le. Notre travail s'est attaché à refléter fidèlement son essor.

Dans nombre de pays étrangers, la méthode s'est implantée, développée, comme en France.

Au Canada, dès les premières publications de RAMON, l'anatoxine se substituait aux autres vaccins ; elle s'est étendue prodigieusement depuis, grâce à l'activité du Professeur FITZ-GÉRALD, de ses collaborateurs, DEFRIÈS, FRASER et MOLONEY, de Toronto. Dans ce pays, en moins de 5 ans plus de 600.000 sujets ont été soumis à la vaccination par l'anatoxine, sur une population de 10 millions d'habitants. C'est un modèle d'organisation rapide de la prophylaxie générale d'une maladie.

Aux Etats-Unis, de nombreux essais comparatifs ont été effectués, qui ont convaincu la majorité des hygiénistes américains, de la très grande supériorité, à tous points de vue, de la méthode à l'anatoxine. Dans certains Etats, elle prend une grande extension,

sous le contrôle du laboratoire officiel de Washington.

Dans l'Amérique du Sud, elle est en voie d'organisation dans plusieurs Etats (Brésil).

En Australie, à la suite des accidents regrettables survenus en 1928, à l'occasion de l'emploi des mélanges toxine-antitoxine, la substitution de l'anatoxine à ces derniers a été recommandée.

Au Japon, d'après les nouvelles récentes qui nous parviennent, on commence à utiliser l'anatoxine diphtérique.

En Egypte, la vaccination est couramment pratiquée depuis plusieurs années, des dizaines de milliers d'enfants ont déjà été immunisés par l'anatoxine, et les organisations d'hygiène engagent une vigoureuse campagne en sa faveur.

Envisageons maintenant la situation actuelle en Europe.

Depuis plusieurs années déjà, la vaccination est pratiquée en Belgique. VAN BËCKEL, en 1923, étudiant la prophylaxie de la diphtérie, n'a pas hésité à abandonner les vaccins antérieurs, et sous son impulsion, l'anatoxine s'est répandue. Son œuvre est continuée actuellement par les soins du Docteur TIMBAL, et on peut estimer à près de 100.000 le nombre des sujets vaccinés en Belgique (1930). Une campagne de propagande s'organise.

En Angleterre, où le public est assez réfractaire à l'emploi des méthodes de vaccination, d'assez nombreux essais d'immunisation par l'anatoxine ont été effectués, durant ces dernières années.

Jusqu'ici, en Allemagne, en Hollande, on était resté

assez attaché au procédé des mélanges toxine-antitoxine de BEHRING. Or, malgré l'opinion de quelques auteurs allemands, il est indubitable que l'anatoxine donne des réactions beaucoup moins vives que le vaccin de BEHRING. Actuellement, de nombreux essais sont effectués par le Professeur GÆRTER, de Leyde. Nul doute que, dans un avenir rapproché, les hygiénistes allemands et hollandais suivront l'exemple de leurs collègues. L'organisation de la vaccination par l'anatoxine se dessine aujourd'hui en Allemagne.

Au Danemark, grâce à l'initiative du Professeur MADSEN, une campagne de prophylaxie est entreprise à l'aide de l'anatoxine préparée par le Docteur SCHMIDT, et pratiquée par de nombreux auteurs, à la tête desquels se trouve le Professeur MONRAD, de Copenhague.

Il en est de même dans nombre d'autres pays, en Hongrie, sous l'impulsion du Docteur JOHAN, près de 100.000 sujets ont été vaccinés. En Tchéco-Slovaquie, par les soins du Docteur FEIERABEND, en Pologne, sous la direction du Professeur HIRTZFELD, la vaccination s'institue.

En Russie, plusieurs républiques ou villes, utilisent systématiquement l'anatoxine. A Bakou, le Professeur ZDRODOWSKI, obtient des résultats intéressants. De même, ISABOLINSKI, BARIKINE, etc...

En Turquie les Docteurs MUREDDIN et SAMI effectuent de nombreux essais.

En Géorgie, l'anatoxine préparée par l'institut bactériologique, sous la direction du Docteur ELIAVA, est utilisée par plusieurs auteurs.

En Suisse, grâce aux efforts du Docteur REH, du Docteur AUDEUD, de Genève, nous avons vu que l'essor de l'anatoxine est de plus en plus considérable.

En Italie, une circulaire ministérielle engage le public et les médecins à diffuser la vaccination, qui s'organise activement sous la direction du Professeur PERGOLA, du Docteur D'ANTONA. Nous avons cité plusieurs auteurs dont les résultats montrent l'innocuité et l'utilité de la méthode.

Tel est, très brièvement exposé, l'actif mondial de la vaccination par l'anatoxine. Il se traduit actuellement par un total certainement bien supérieur à 2 millions de sujets vaccinés ; il augmente d'ailleurs chaque jour dans de fortes proportions. Les résultats déjà obtenus, l'essor pris ces derniers temps par la méthode, représentent plus qu'une promesse pour l'avenir. (RAMON, septembre 1930, *Annales de l'Institut Pasteur*.)

2. — *Son devenir*

La technique de l'anatoxi-vaccination de RAMON se perfectionnera de plus en plus. Les recherches des éminents précurseurs promettent des résultats parfaits. Une seule injection sera suffisante, les réactions seront pratiquement nulles du fait d'une purification du produit à peu près parfaite, et, s'il est permis de rêver sans utopie, on peut espérer que la diphtérie, peu à peu, disparaîtra de notre univers.

CHAPITRE VII

Conclusions

Nous ne saurions mieux conclure qu'en nous inspirant ici des paroles de la Conférence d'Experts réunie par la Société des Nations, en juin 1931, qui a étudié l'immunisation contre la diphtérie et dont notre Maître, le Docteur RAMON, nous a autorisée à reproduire quelques passages.

— *La vaccination contre la diphtérie provoque une diminution importante de la mortalité et de la morbidité parmi les vaccinés.* La valeur de cette constatation résulte des comparaisons rigoureuses faites dans des conditions d'expérience bien comparables comme celles qui ont été poursuivies au cours de la récente enquête. La diminution de la mortalité et de la morbidité est considérable chez les vaccinés, dans de bonnes conditions, *avec des vaccins efficaces.*

— Les réactions observées parfois après l'injection

des vaccins antidiphtériques ne sont pas redoutables, ne doivent pas entraver la propagande en faveur de la vaccination des enfants y compris les tuberculeux et ne doivent pas empêcher non plus de choisir *le vaccin le plus actif*.

— D'une façon générale et en se plaçant sur le terrain clinique, il semble bien que l'efficacité de la vaccination puisse s'appuyer, malgré l'existence de quelques cas exceptionnels, sur le virage de la réaction de Schick.

— En se basant sur les chiffres concernant la morbidité, sur le pourcentage des réactions de Schick devenues négatives après les immunisations et sur un certain nombre de titrages de l'antitoxine dans le sang des sujets vaccinés, *on peut conclure que l'anatoxine est le plus efficace de tous les antigènes* et doit être recommandée dans tous les cas.

— Le pouvoir immunisant de l'anatoxine chez l'homme paraît être en liaison avec la teneur antigénique mesurée par la floculation.

— La voie d'introduction recommandée est la *voie sous-cutanée* seule ou associée à d'autres vaccins. La voie nasale, dans les cas d'impossibilité d'employer la voie sous-cutanée, peut être utilisée. La voie cutanée n'a pas donné, d'après notre expérience, de résultats favorables.

— La vaccination doit comprendre trois injections et une quatrième injection de rappel un an plus tard. On peut espérer que dans l'avenir l'emploi d'un anti-

gène plus actif permettra de procéder à la vaccination avec deux ou même peut-être avec une injection.

— Les intervalles recommandés entre les injections sont de trois semaines entre la première et la deuxième injections et de deux semaines entre la deuxième et la troisième.

Il n'est pas nécessaire de pratiquer de réaction de Schick avant la vaccination. Toutefois, il y a intérêt à procéder à la réaction de Schick avant et après la vaccination chez un certain nombre de sujets pour contrôler la valeur de la méthode de vaccination employée.

— La vaccination contre la diphtérie est recommandable dès la période préscolaire, à partir de la fin de la première année.

— Lorsque les enfants n'ont pas été vaccinés durant la période préscolaire, ils seront vaccinés dès la première année où ils fréquentent l'école.

— Il est recommandé aux œuvres et administrations qui recueillent des enfants (colonies de vacances, préventoria, sanatoria, etc.), d'exiger à la fois des enfants et du personnel un certificat de vaccination contre la diphtérie, ou un certificat déclarant que la réaction de Schick est négative.

— La vaccination est recommandable même en période d'épidémie, et aussi chez les enfants qui ont été en contact avec des malades, aucun document ne montrant jusqu'à présent l'existence d'une phase négative.

— La vaccination antidiphthérique doit être l'objet d'une propagande active de la part des administrations d'hygiène des différents pays pour éclairer le public sur les avantages de cette méthode de protection de la santé publique.

Vu : **LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,**
LE DOYEN, **MOURIQUAND.**
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 8 Octobre 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

Lire:

S. M. H. P. : Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

Ac. Méd. : Académie de Médecine.

Soc. Péd. : Société de Pédiatrie.

P. M. : Presse Médicale.

AHREND LARSEN, ANDERSEN, BOJLEN. — Vaccination with diphtheria anatoxin. *Acta Path. Microbiol. Scandinav.*, vol. VII, 1930, suppl. III.

ARMAND-DELILLE et Mme ROUDINESCO-WEISS. — *Soc. Péd.*, 21 janvier 1930.

ARTUSI, MIGLIORI. — Ricerche comparative sul valore antigenico di alcuni vaccini antidifterici. *Riv. di Clin. Pediatrica, Firenze*, fasc. 4, 1931.

AROAZ, ALFARO, DEICHER. — *Ach. Méd. Inf.*, mai 1930.

AVIRAGNET, WEILL-HALLÉ et P.-L. MARIE. — Prophylaxie de la diphtérie, ses méthodes et leur application. *L'Hôpital*, juin, 1921, n° 48.

AUDÉOUD. — La vaccination antidiphtérique en 1930 (à Genève et dans quelques cantons suisses). *Rev. Médicale de la Suisse Romande*, 25 mai 1931.

BERTOYE. — La vaccination antidiphtérique chez l'adulte par l'anatoxine. *Lyon Méd.*, 1928, II, p. 376.

BERCOVICI. — De la nécessité de rendre obligatoire pour tous les enfants la vaccination antidiphtérique à l'anatoxine de Ramon. *La Médecine*, IX, décembre 1928.

BEHRING. — Cité par TRAMBUSTI.

BLECHMANN. — A quel âge doit-on commencer la vaccination antidiphtérique ? *L'Hôpital*, décembre 1929.

BOUCHET. — *Th. Montpellier*, 1925-26 :

BÖECKEL. — La prophylaxie de la diphtérie aux Etats-Unis. *Soc. des Nations*, Genève, Berger-Levrault, 1924. Bibliographie et résultats de l'immunisation acquise en Belgique.

BONENTI. — *Pediatrica Pratica*, mai 1931.

BROCA, DEBRÉ. — *Comm. Soc. Péd.*, 15 octobre 1929.

BRUCHON. — *Th. Paris*, 1927.

CALISTI. — Considerazioni sulla vaccinazione antidifterica con l'anatossina di Ramon. *Ann. d'Igiene*, t. 41, 1931.

CAMUS. — La vaccination antidiphtérique, présentation d'un dispositif expérimental. *Bull. Ac. Médecine*, 8 octobre 1929.

CLAUS, JENSEN. — *Deuts. Med. Woch.*, 1931, nr. 8 (Kopenhagen, Pr. Madsen).

Mme CLAVEL (J.). — *Th. Lyon*, 1928-29.

COMBY. — La vaccination antidiphtérique. *Arch. Méd. Enf.*, 1925.

— La diphtérie chez les enfants vaccinés. *Clinique et Laboratoire*, 20 juillet 1930.

DALLY. — La valeur de la vaccination antidiphtérique. *La Clinique*, juillet 1930.

DARRÉ, LOISEAU, LAFAILLE. — De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine. *S. M. H. P.*, 16 mai 1924, p. 729.

— *Id. S. M. H. P.*, 9 mai, 24 mai 1924.

— Hypersensibilité des convalescents de diphtérie à l'anatoxine. *S. M. H. P.*, 18 juillet 1924, p. 1137.

- Sur la persistance du pouvoir antitoxique dans le sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine. *S. M. H. P.*, 3 avril 1925.
- DARRÉ. — *Ac. Médecine*, 29 avril 1924.
- DAVIDOVICI. — Contribution à l'étude de la vaccination antidiphtérique et à la durée de l'immunité conférée par l'anatoxine. *Th. Paris*, 1929.
- DEBRÉ et JOANNON. — *La Rougeole*. Masson, Paris, 1926.
- DEBRÉ, RAMON. — *Soc. Pédiatrie*, 15 octobre 1929.
- DEBRÉ, RAMON, MOZER, Mlle PRIEUR. — Perfectionnements apportés à la méthode d'immunisation par l'anatoxine diphtérique. *S. M. H. P.*, 1931.
- DEBRÉ, RAMON, THIROLOIX. — Etude pathogénique de 40 cas de diphtérie et essais thérapeutiques. *S. M. H. P.*, 17 avril 1931, n° 13.
- Etude biologique et immunologique sur la diphtérie. *Ann. Méd.*, mai 1931.
- DESSART. — *Th. Paris*, 1928.
- DE STELLA. — Faut-il généraliser la vaccination antidiphtérique. *Roy. Méd. Belgique*, 28 mars 1931, in *P. M.*, 10 oct. 1931.
- DUFOURT. — Accidents rénaux consécutifs à la vaccination antidiphtérique. *S. M. H. L.*, 4 août 1929, et *Lyon Médical*, 1929, II, p. 131.
- DUMAS, RAMON, BILAL. — *C. R. Ac. Sciences*, CLXXXI, 1925, p. 198.
- DUMAS, RAMON, SAÏD-BILAL. — *Ann. Inst. Pasteur*, XL, 1926, p. 134.
- DOPTER. — La vaccination associée (antityphoïdique et antidiphtérique) appliquée à la prophylaxie dans l'armée. *Académie de Médecine*, 19 mai 1931.
- DOPTER, COLLIGNON. — *Ann. Méd.*, mai 1931.
- DREYFUS-SÉE (Mlle G.). — L'immunité du nourrisson. Contribution à l'étude de l'immunité héréditaire. *Th. Paris*, 1928.

- ENCONTRE. — *L'Hôpital*, juin 1930.
- ESTRADÈRE. — Prophylaxie de la diphtérie dans les collectivités de nourrissons. *Th. Bordeaux*, 1930.
- FITZ (Gerald). — L'anatoxine dans la prévention de la diphtérie au Canada. *Ac. Médecine*, 1928, p. 1089.
- FLANDIN. — Deux expériences en grand de vaccination contre la diphtérie par l'anatoxine. *S. M. H. P.*, 30 avril 1926.
- Fonteyne. — La vaccination de la diphtérie par l'anatoxine. *Le Scalpel*, 8 janvier 1927.
- FRONTALI e RASPI. — *Riv. Clin. Ped.*, n° 22, 1925, et X^e Congr. Péd. it., 1922.
- FRANKH, HERZIG et NOBEL. — Ueber die Immunisierung gegen Diphterie dem Ramon schen Anatoxin. *Wein. Med. Wech.*, 8 septembre 1928.
- FRIEDBERGER. — La signification du Schick négatif, en particulier chez le nourrisson. *Deut. Med. Woch.*, 25 janvier 1929.
- Bases fondamentales et résultats de la vaccination diphtérique. *Deutsch. Meditz. Woch.*, t. LVI, n° 9, 28 février 1930, p. 341.
- Les bases théoriques et les résultats de la vaccination diphtérique. *Deutsch. Med. Woch. Leipzig*, t. LVI, n° 19, 7 mars 1930, p. 389.
- FRIEDMANN. — L'infection latente dans la diphtérie. *Annales de Médecine*, mai 1931.
- GRENET. — *Soc. Péd.*, 19 novembre 1929.
- GRENET et DELARUE. — *S. M. H. P.*, 11 févr. 1927.
- GORTER. — L'immunisation directe contre la diphtérie. *Arch. Mal. Enfants*, juin 1920 (avec Ten Bokkel Huinnink).
- Epidémiologie de la diphtérie. *Ann. Méd.*, mai 1931.
- GREENGARD. — L'anatox. de Ramon chez l'enfant. *Journ. Méd. Assoc.*, juillet 1931.
- HARVIER et Mme REQUIN. — *La Médecine Scolaire*, 1^{er} février 1926, et *Paris Médical*, 8 mai 1926.

- HENSEVAL et NÉLIS. — Recherches sur la vaccination antidiphtérique. *Soc. de Biol.*, octobre 1924, p. 202.
- D'HOOR. — Contribution à l'étude de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. *Th. Paris*, 1925.
- HESSE. — *L'Hôpital*, n° 241, juin 1929, p. 460.
- Mme HIRSZFELD et Pr. HIRSZFELD. — A propos de la réaction de Schick, la base constitutionn. des réact. cutanées. *Ann. Méd.*, mai 1931, p. 541.
- JANVIER. — Anatoxine diphtérique. *Th. Paris*, 1926.
- JAUBERT et Mlle ROUGIER. — La vaccination antidiphtérique, son utilisation et ses résultats à l'hôpital René Sabran à Giens. *Le Journal de Médecine de Lyon*, 5 janvier 1930, et *Ac. Méd.*, 12 novembre 1929.
- LAFAILLE. — *Th. Paris*, 1928.
- LANGERON. — La diphtérino-réaction. *Th. Paris*, 1922.
- LAPIERRE. — Etat actuel de la prophylaxie de la diphtérie. *Arch. Méd. Enf.*, mai 1930.
- LEBOURDELLÈS et SÉDAILLAN. — Précis d'immunologie. O. Doin, Paris, 1930.
- LEBOURDELLÈS. — *S. M. H. P.*, 10 juillet 1931.
- LECLAINCHE. — L'immunité transmise. *Th. Paris*, 1928.
- LECONTE. — La prophylaxie actuelle de la diphtérie. *Th. Paris*, 1928.
- LEHMANN. — Rapport sur l'organisation et le fonctionnement du service de la vaccination antidiphtérique. *Bull. Ac. Méd.*, 3 déc. 1929, p. 552.
- LEREBOULLET. — Prophylaxie de la diphtérie et réaction de Schick. *Journ. Méd. Français*, octobre 1921.
- La vaccination antidiphtérique. *La Science Moderne*, décembre 1925.
- Vaccination antidiphtérique. *La Médecine Infantile*, 1925.
- *La Vie Médicale*, 10 mars 1928, p. 289.
- L'immunisation spontanée et provoquée contre la diphtérie. *Soc. de Pathol. Comp.*, déc. 1924.

- Puissance de l'immunisation de l'anatoxine. *S. M. H. P.*, 1925, p. 567.
- Comment on prévient la diphtérie, la vaccination à l'anatoxine. *Concours Médical*, n° 50, 9 déc. 1928.
- LERÉBOULLET, BOULANGER, PILET et LELONG. — L'anatoxi-réaction de Zøller chez l'enfant. *S. M. H. P.*, 17 octobre 1924.
- LERÉBOULLET et JOANNON. — Immunisation spontanée contre la diphtérie en milieu hospitalier, mécanisme de l'immunisation occulte spontanée. *Paris Médical*, 25 oct. et 27 déc. 1924.
- L'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie. *Journ. Méd. Fr.*, octobre 1926.
- LERÉBOULLET, BOULANGER-PILET, GOURNAY. — Les résultats de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. *S. M. H. P.*, 30 avril 1926.
- La pratique de la prophylaxie actuelle de la diphtérie. Applications respectives du sérum purifié et du vaccin antidiphtérique. *Journ. Méd. Fr.*, octobre 1926.
- Résultats de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. *Evolution thérapeutique*, mars 1927.
- LERÉBOULLET et BOULANGER-PILET. — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie. O. Doin, 1928.
- LERÉBOULLET, BOULANGER-PILET, JOANNON. — L'anatoxine dans la prophylaxie de la diphtérie, *Médecine infantile*, septembre 1925.
- Congrès de Médecine de Nancy, 1925.
- LERÉBOULLET et GOURNAY. — *Paris Méd.*, 1929, n° 19, p. 519.
- LERÉBOULLET, JOANNON. — La réaction de Schick, *Paris Médical*, 2 juin 1923.
- Immunisation antidiphtérique de l'enfant par l'anatoxine. Allergie et réaction locale. *S. M. H. P.*, 11 juillet 1924.

- Durée de l'immunité conférée par l'anatoxine.
S. M. H. P., 23 mai 1925.
- Immunisation antidiphtérique par l'anatoxine.
S. M. H. P., T. XLIX, 1925.
- Emploi de l'anatoxine, *Journ. méd. fr.*, T. XV,
n° 10, octobre 1926.
- LEREBOULLET, BOULANGER-PILET, LELONG. — L'anatoxi-
réaction de Zøeller chez l'enfant. *S. M. H. P.*, 17
octobre 1924.
- L'anatoxine dans la prophylaxie de la diphtérie.
XVIII^e Congrès de médecine, Nancy, 1925.
- LEREBOULLET. — Grippe et diphtérie, *Monde médical*, oc-
tobre 1927.
- Prophylaxie actuelle de la diphtérie des nourris-
sons, *Paris Médical*, 7 juin 1930.
- Discussion, *Soc. Péd.*, 19 nov. 1929 (avec
GOURNAY).
- LESNÉ. — *S. M. H. P.*, 30 avril 1926.
- LESNÉ, MARQUEZY, LEMAIRE, MONMIGANT. — De l'immu-
nisation antidiphtérique par voie nasale chez l'en-
fant. *Soc. de Biol.*, 7 mai 1927.
- LESNE, BOUTELLIER, LANGERON. — Application de la diph-
térino-réaction à l'étude de l'immunité antidiphté-
rique passive chez l'enfant. *Arch. Mal. Enf.*, août
1924.
- LESNE, LAUNAY. — Discussion *Soc. Péd.*, 19 nov. 1929.
- LEVENT. — Vaccination antidiphtérique, *Gaz. Hôp.*, 8 mai
1929.
- LEVIEZ. — *Thèse*, Paris 1926.
- LOMRY. — La lutte contre la diphtérie dans le Luxem-
bourg belge. *Rev. Hyg.* 1914.
- LUCCA, FOA. — *Pediatrica pratica*, maggio 1931.
- LOEVVENSTEIN. — Les nouvelles méthodes de prophylaxie
antidiphtérique. *Deutsch Med. Woch.*, 11 janvier
1929.

LOWY. — *Wein. Klin. Woch.*, n° 8, 1929.

MANIEL. — De la vaccination par l'anatoxine diphtérique.
Normandie méd., avril 1929.

MARCHAND. — L'anatoxi-réaction de Zoeller dans la diphtérie. *Thèse*, Paris 1925.

P.-L. MARIE. — Vaccination antidiphtérique. *Presse méd.*, 28 février 1925.

MARTIN, NETTER, MERY, WEILL-HALLE, HARVIER. — Rapport de la commission sur la prophylaxie diphtérique. *Soc. Péd.*, décembre 1919 et janvier 1920.

MARTIN, LOISEAU. — Prophylaxie de la diphtérie dans un pensionnat. *Bull. Méd.*, 1921 n°, 13.

MARTIN. — Sur l'immunisation antidiphtérique avec l'anatoxine, *Ac. Méd.*, 29 avril 1924 et mai 1928.

MARTIN, LOISEAU. — L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine. *Journ. Méd. Fr.*, octobre 1924, p. 400, et octobre 1926.

MARTIN, LOISEAU, LAFAILLE. — Essai d'immunisation des collectivités avec l'anatoxine diphtérique. *S. M. H. P.* 12 juin 1928, p. 885, et 9 mai 1924.

— *Acad. Méd.*, 1928, p. 1039.

— La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. *Bruxelles méd.*, 5 juin 1927.

— *Pédiatrie*, novembre 1928, n° 11, p. 25.

— Sur l'immunisation par l'anatoxine diphtérique dans les milieux scolaires et dans les préventori-
ums ou sanatoriums contaminés. *S. M. H. P.*,
14 mai 1926.

— L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine
chez l'homme. Applications à la prophylaxie de la diphtérie. *Annales de l'Institut Pasteur*. Septembre,
T. XLII, p. 1010.

— *Assoc. Fr. pour l'avancement des Sciences*. Lyon,
1926.

- Quatre ans d'immunisation antidiphtérique à l'école primaire départementale de Vitry. *Ac. Méd.*, séance du 19 nov., 1929.
- Cnôtrôle de l'immunisation antidiphtérique. *Ac. Méd.*, séance du 18 mars 1930, T. CIII, n° 44.
- MELIS. — Nouvelles recherches sur la vaccination antidiphtérique, *Soc. Biol.*, février 1926.
- MEERSSEMAN. — L'application de la vaccination associée antidiphtérique et antitypho-paratyphique aux collectivités militaires. *Arch. Méd. Milit.*
- MILLET. — Anatoxine et diphtérie. *Brux. Méd.*, n° 16, 17 février 1929.
- MICHIEL et SCHICK. — *Lschr. f. Kinderheilk*, vol. 5, p. 225, 1913.
- MONRAD. — Vakcination mod. difteri. *Saertryk af 1930. Ugeskrift for Laeger*, 1930, nr 26, Side 627.
- MOURIQUAND, LEULIER, SEDAILLAN. — *Ac. Sc.*, 1927, CLXXXIV, p. 1359, et *Soc. Biol.*, 1928, 23 déc., t. XCIX, p. 1913.
- MOZER. — Anatoxine diphtérique. *S. M. H. P.*, 10 déc. 1926 et *S. M. H. P.*, 10 février 1926.
- Douze mois de vaccination par l'anatoxine diphtérique à l'hôpital maritime de Berck. *Méd. Infantile*, janv. 1927.
- MOZER, COFINO. — Trois années de pratique de vaccination par l'anatoxine diphtérique à l'hôpital maritime de Berck, *S. M. H. P.*, 19 oct. 1928.
- M. MOZER, G. MOZER, COFINO. — *Id. Journ. Méd. Paris*, 7 février 1929.
- MUFFANG. — La vaccination antidiphtérique, état actuel de la question. *Thèse*, Paris 1926.
- MUSY, EMERIC. — Quelques observations typiques d'efficacité de la vaccination antidiphtérique à l'aide de l'anatoxine de Ramon. *Loire Méd.*, n° 3, mars 1929.
- NASSO. — Tentativi di immunizzazione antidif. con l'anatoss. di Ramon. *La Pediatria*, 15 dicembre 1925.

NASSAU. — Quelques observations de la prophylaxie de la diphtérie avec l'anatoxine de Ramon. *Deutsch Med. Woch.*, 24 juin 1927.

— *Deutsch Med. Woch.*, T. LVI, n° 18.

NICOLLE. — Note sur les dix-huit premiers mois de fonctionnement du service public des vaccinations préventives de la diphtérie. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, n° 1, 1930.

NECH TCHADIMENKO. — L'action préventive de l'anatoxine diphtérique vis-à-vis de l'infection diphtérique, par la trachée, chez l'animal d'expérience. *Soc. de Biol.*, 14 mai 1927.

NOIR. — Vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. *Concours Méd.*, n° 4, 22 janv. 1928.

NOVÉ-JOSSERAND, THÉVENON, AMIC. — De quelques vaccinations antityphoïdiques et antidiphtériques pratiquées chez des enfants tuberculeux. *Journ. Méd. Lyon*, 5 janv., 1930.

NOBEL, WELCH, BELL, AROAZ ALVARO DEICHER, in LAPIERRE. — *Arch. Méd. Enf.*, mai 1930.

OPITZ. — L'immunisation contre la diphtérie. *Jahr. f. kinder*, 1930, vol. 92, p. 89.

PAISSEAU. — Accidents de la vaccination antidiphtérique. *Pédiatrie*, avril 1931.

PARA. — Vaccination antidiphtérique dans les communes où la maladie sévit à l'état endémique. *Ac. Méd.*, t. CII, 25 nov. 1920.

— Différents travaux, in BÖEKL, *Journ. Amer. Méd. Ass.*, vol. LXXIX, 1922.

DSSA PAVIA MALFADA. — Vaccinatione antidifterica in bambini tuberculosi. *Riv. di Clinica pediatrica*. Anno XXIX, 1931, n° 4.

PHILIBERT. — Anatoxine, *Clin. et Labor.*, 1925.

PERCIVAL, MAY, DUDLEY. — Active immunization and diphteria. *Lancet*, n° 5509, 30 march 1929, p. 656.

- PERIVIER. — De l'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie, *Thèse*, Paris 1925, n° 171.
- PIERRET, BRETON. — Anatoxine diphtérique et prophylaxie de la diphtérie en particulier chez l'enfant. *Echo Méd. Nord.*, 9 avril 1927.
- PORER. — La vaccination antidiphtérique, *Nord Méd.*, 15 février 1929.
- POUZIN-MALÈGUE. — La pratique de la vaccination antidiphtérique, *Soc. Méd. Prat.*, 15 nov. 1928.
- POCKELS. — Untersuchungen über die perkutasse Invention von Diphtherieschutz simptoffen. *Deutsch Med. Woch.*, n° 24, juin 1931.
- QUELLER. — La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine, *S. M. H. P.*, 1924.
- RAMON. — La floculation dans les mélanges de toxine et de sérum antidiphtérique. *Ann. Institut Pasteur*, 1923, n° 12 ; 1924, t. XXXVIII, p. 1.
- Les anatoxines, *Paris Méd.*, 6 nov. 1924.
 - *Acad. Sciences*, 1923, n° 177, p. 1538.
 - Contrôle de l'anatoxine, *Ac. Méd.*, 10 février 1925, t. XCIII, n° 6.
 - L'anatoxine diphtérique, ses propriétés, ses applications, in *Revue Neurol.*, 1928.
 - Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de sérum antidiphtérique, *Bull. Soc. Cent. Méd. Vét.*, Paris, 1925.
 - Les sérums antidiphtériques et antitétaniques purifiés et la prophylaxie des accidents sériques, *Presse Médicale*, n° 21, p. 326, 13 mars 1926.
 - Sérums antitétanique et antidiphtérique purifiés, *Ann. Inst. Pasteur*, oct. 1926.
 - Essais comparatifs sur l'immunité antitoxique chez les animaux sensibles ou naturellement réfractaires à l'intoxication diphtérique, *Soc. de Biol.*, Séance du 21 juillet 1928.

- Contribution à l'étude du mécanisme de la flocculation dans les mélanges de toxine diphtérique et de sérum antidiphtérique. *Presse Médicale*, 27 juillet 1929, n° 60, p. 978.
- L'anatoxine diphtérique, *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXVIII, p. 1001.
- Sur le pouvoir flocculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue atoxique, Note présentée par M. Roux, *Acad. des Sciences*, 1^{er} décembre 1923.
- Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtériques, pouvoir flocculant et propriétés immunisantes, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, janv. 1924.
- Des anatoxines, *C. R. Acad. des Sc.*, 23 avril 1924.
- Sur les propriétés de l'anatoxine diphtérique, *C. R. Acad. des Sc.*, 1924.
- Les anatoxines, *Paris Méd.*, 6 déc. 1924.
- La flocculation et l'anatoxine diphtérique, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1924, t. XXXVII, p. 1.
- Sur l'anatoxine diphtérique et sur les anatoxines en général, *Annales de l'Institut Pasteur*, Paris, janv. 1925.
- Sur la nature de l'anatoxine diphtérique, *C. R. Soc. de Biol.*, 23 mai 1925.
- De la valeur comparée de l'anatoxine diphtérique et du flocculat anatoxine-antitoxine, *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCVIII, 1925, p. 351.
- Contrôle de l'anatoxine, *Presse méd.*, 14 février 1925.
- Sur la production de l'anatoxine diphtérique, *C. R. Soc. Fr. de Biol.*, n° 26, p. 506
- Procédé pour accroître la production de l'anatoxine, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1926, p. 1.
- Sur un procédé d'immunisation antitoxique et de production des anatoxines. *Bull. Soc. Scient. Méd.*, 1926, p. 1.

- L'anatoxine diphtérique et les anatoxines en général. Etudes expérimentales. *Journ. Méd. Fr.*, oct. 1926.
 - La prophylaxie de la diphtérie et la vaccination par l'anatoxine. *La Section Méd.*, 4^e année, n° 27, p. 5, 1927.
 - La prophylaxie de la diphtérie et la vaccination par l'anatoxine diphtérique. *Rev. d'Hyg.*, juin 1927.
 - Sur la stabilité des propriétés de l'anatoxine diphtérique. *Soc. de Biol.*, t. XCVIII, 1928, p. 1504.
 - De l'influence sur l'anatoxine diphtérique, de la précipitation par certains agents chimiques. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVIII, 1928, p. 304.
 - Au sujet de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. *Le Concours Méd.*, n° 4, 22 janv. 1928, p. 203.
 - La prophylaxie de la diphtérie et la vaccination par l'anatoxine. *Le Jeune Médecin*, n° 24, mai 1929, p. 5.
 - L'anatoxine diphtérique dans son application à l'immunisation active de l'homme et à la prophylaxie de la diphtérie. *Ann. Institut Pasteur*, septembre 1930, t. XLV.
 - *Ann. Inst. Pasteur*, 1928, t. XLII, p. 959.
 - *Acad. des Sciences*, 1929, n° 189, p. 718.
 - *Soc. Biol.*, 1928, n° 98, p. 351-354.
 - *Soc. Biol.*, 1929, n° 101, p. 1031.
 - *Soc. Biol.*, 1930, n° 105, p. 173.
 - Les propriétés essentielles de l'anatoxine diphtérique, *Ann. Inst. Pasteur*, mai 1931, t. XLVI.
- RAMON et BERTHELOT. — Sur les agents de transformation des toxines en anatoxines, *C. R. Soc. Biol.*, 1925, p. 340.
- RAMON, CERRUTI et MADON. — La vaccination antidiphtérique à l'aide de l'anatoxine, *Minerva Med.*, Turin, 31 mars 1928, p. 505.

RAMON, NOUREDINE, Mlle ERBER. — Essais comparatifs sur l'immunité antitoxique, chez les animaux sensibles ou naturellement réfractaires à l'intoxication diphtérique. Application au nourrisson. *Soc. Biol.*, 21 juillet 1928.

RAMON, DEBRÉ, THYROLOIX, LEGROUX. — Recherches biologiques en immunologiques sur la diphtérie. Séances de la *Soc. de Biologie* des : 8 et 22 novembre 1930, t. CV ; 13 décembre 1930 et 31 janvier 1931, t. CVI.

RAMON, DEBRÉ. — Valeur et durée de l'immunité conférée par l'anatoxine diphtérique, dosage des antitoxines dans le sang des enfants vaccinés. *Ac. Méd.*, 25 février 1930, p. 214.

— Sérum et sérothérapie antidiphtériques. *Ann. Médecine*, mai 1931.

RAMON, DEBRE, MOZER, M^{lle} PICHOT. — Sur la teneur en antitoxine spécifique du sérum des sujets vaccinés par l'antitoxine diphtérique. *Ann. Inst. Pasteur*, septembre 1930, t. XLV, p. 326.

RAMON, NELIS. — Essais comparatifs d'immunisation active de l'homme au moyen d'échantillons d'anatoxine de valeur différente. Comptes rendus *Soc. Biol.*, séance du 22 novembre 1930, T. CV, p. 500.

RAMON, LEGROUX, M. SCHÖEN. — Sur l'anatoxine diphtérique extraite du flocculat spécifique, ses propriétés. *Soc. Biol.*, 14 mars 1931, t. CVI, p. 779.

RAMON, DEBRE, M. G. MOZER, M^{lle} PETOT, M^{lle} PRIEUR, NELIS. — L'immunisation contre la diphtérie à l'aide de l'anatoxine. Rapport à la Société des Nations, 28 mai 1931.

RAMON, ZÖLLER. — Acquisitions théoriques et pratiques sur l'anatoxine. *Paris Méd.*, 4 déc. 1926, p. 434.

- La floculation dans les mélanges à antigènes diphtériques-sérum humain et l'appréciation de l'immunité antidiphtérique chez l'homme. *Soc. Biol.*, 22 oct. 1927.
- L'immunité antidiphtérique chez les rougeoleux. *Soc. Biol.*, 3 mars 1928.
- Les vaccins associés. *Soc. Biol.*, 16 janvier 1926, et *Paris Méd.*, 5 juin 1926.
- L'immunisation antitoxique par voie nasale. *Soc. Biol.*, 19 mars 1927.
- RAMON, LEMETAYER. — La vaccination des animaux domestiques contre le tétanos. *Soc. Biol.*, séance du 12 juillet 1931.
- RATHELOT. — Les réactions immédiates de la vaccination antidiphtérique. *Marseille Méd.*, n° 35, 15 déc. 1928, p. 768.
- *L'Hôpital*, février 1929, n° 232, p. 102.
- RENAULT. — La vaccination antidiphtérique. *Bull. Méd.*, 30 juin 1928, p. 735.
- Id. *Les nouvelles connaissances méd.*, Paris, 15 nov. 1927.
- Id., *Strasbourg Méd.*, n° 7, 5 avril 1929, p. 164.
- Id., *La puériculture*, n° 5, mai 1929, p. 191.
- Id., *La Méd. Int. Illustrée*, n° 9, septembre.
- Id., *Rev. Méd. de l'Est*, 15 novembre 1929, n° 16.
- Id. *La Méd. Internat.*, avril 1930.
- *Soc. Péd.*, octobre 1929.
- Vœu Acad. Méd., 6 déc. 1927, in *Bull. Ac. Méd.*, 1928, p. 812.
- RENAULT, LÉVY. — *Bull. Méd.*, 27-30 déc., 1913.
- La vaccination antidiphtérique. *Ann. Méd.* octobre 1924, et *S. M. H. P.*, 1920.
- REH. — Le comportement de la diphtérie dans un milieu partiellement vacciné. *Soc. Péd.*, 8 juillet 1930.
- RIBADEAU-DUMAS, CHABRUN. — *S. M. H. P.*, 23 juillet 1926, p. 1350.

RIBADEAU-DUMAS, LOISEAU, LACOMME. — La vaccination antidiphtérique du nourrisson, *S. M. H. P.*, 20 juillet 1925.

ROCAZ. — La vaccination antidiphtérique. *La Méd. Internat.*, n° 3, mars 1930.

ROHMER. — La vaccination antidiphtérique. *Arch. Méd. Inf.*, janvier 1923.

ROUBINOVITCH, LOISEAU, LAFAILLE. — Immunisation antidiphtérique de l'enfant avec l'anatoxine diphtérique, *S. M. H. P.*, 23 mai 1924.

— Sur la durée de l'immunité active après vaccination antidiphtérique par l'anatoxine, *S. M. H. P.*, 14 mai 1926 et *Evolut. Thérap.*, mars 1927.

ROUX (M^{lle}). — *Thèse*, Paris 1928.

ROUX. — A propos de la sérothérapie antidiphtérique. *Le Progrès Méd.*, 28 mars 1931.

— La diphtérie à Paris, *Ann. Méd.*, mai 1931.

RUBINO, LENDA, MOREAU. — *Paris Méd.*, 9 mai 1931.

RUELLE. — L'immunité dans la diphtérie. *Revue Fr. Péd.*, 1926.

RHOADS. — Skin test and immunization against scarlet fever and diptheria. *Journ. Med. Ass.*, juill. 1931.

SACQUÉPÉE. — Prophylaxie de la diphtérie dans les collectivités. *Ac. Méd.*, 29 nov. 1921.

SAINT-GIRONS. — La pratique de la vaccination antidiphtérique. *Conc. Méd.*, sept. 1928.

— Sur l'effet immunisant de l'anatoxine diphtérique additionnée d'hydrate d'alumine. *Soc. Biol.*, 10 février 1931, p. 765, T. CVI.

SCHIVERS. — *Prat. Méd.*, 1930, n° 39.

SELIGMAN. — Résultats de la vaccination antidiphtérique après une année d'expérimentation à Berlin. *Deutsch. Med. Woch.*, t. LV, n° 27, 5 juillet 1929.

— Essais variés d'imm. active contre la diphtérie. *Deutsch. Med. Woch.*, 11 sept. 1931.

- SCHMIDT. — L'affinité entre es toxines et antitoxines spécifiques. *Ann. Méd.*, mai 1931.
- SCHREIBER. — La vaccination antidiphtérique préventive. *La Clin.*, avril 1928, et *La Puéricult.*, juin 1928.
- Faites vacciner vos enfants contre la diphtérie. *Rev. Méd. Est*, 15 nov. 1929.
- SIEGL. — Vaccination préventive de la diphtérie. *Weiner Klin. Wöch.*, t. LXIII, n° 7, 12 février 1930.
- TERRIEN. — Rapport de la Commission de la vaccination antidiphtérique. *Soc. Péd.*, 18 mars 1930. Avec la collaboration de : MARTIN, RAMON, LOISEAU, LA-FAILLE, ARMAND-DELILLE, DEBRÉ, GOURNAY, GUILLEMOT, HALLÉ, LEREBoullet, LESNÉ.
- TRAMBUSTI. — La profilassi antidifterica. *Arch. Biologia*, 1926.
- VIGNE, CRÉMIEUX. — La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. *L'Avenir Méd.*, mai 1929.
- VITRY. — La vaccination antidiphtérique. Notes pratiques. *La Consultation*, juin 1928.
- WEILL-HALLE et DE LAULERIE. — La prophylaxie antidiphtérique par la vaccination. *Journ. Méd. Fr.*, janvier 1920.
- WEILL-HALLE, COROSTIDI, M^{lle} PAPAYAONNOU, DELTHIL. — *Soc. Péd.*, 15 octobre 1929.
- WEILL-HALLE, DELTHIL, M^{lle} PAPAYAONNOU. — *Soc. Péd.* 19 nov. 1929.
- ZINGER. — V. Bibl., in BÖCKEL. *Journ. Inf. Diseases*, vol. 19, p. 557, 1916.
- ZODOROWSKI et HALLIAPINE. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1924, XLII, p. 1424.
- ZELLER. — La vaccination par l'anatoxine chez l'adulte. *S. M. H. P.*, mai 1924.
- La vaccination par l'anatoxine diphtérique. *Soc. Biol.*, 24 mai 1924.
- La vaccination par l'anatoxine en milieu épidémique. *Ac. Méd.*, 21 déc. et 9 mai 1924.

- A propos de l'action de l'anatoxine diphtérique sur les signes de la diphtérie expérimentale. *Soc. Biol.*, 14 juin 1924.
- L'immunisation antidiphtérique spontanée en milieu épidémique. Utilité dans son étude, de la réaction d'allergie, anatoxi-réaction. *Rev. d'Hyg.*, fév., 1925.
- Rôle du terrain dans l'infection diphtérique et l'immunité antidiphtérique. Réactivité naturelle. *S. M. H. P.*, 1925, XLIX, p. 853.
- La notion de réactivité. *S. M. H. P.*, mai 1925.
- Sur la vaccination antidiphtérique des très jeunes sujets. *S. M. H. P.*, 31 juillet 1925.
- De quelques notions nouvelles concernant l'infection diphtérique et l'immunité antidiphtérique. *Arch. Méd. Pharm. Milit.*, 1926, n° 4.
- Usage de l'anatoxi-réaction dans les vaccinations. *Soc. Biol.*, 25 janv. 1926.
- Résultats éloignés de la vaccination antidiphtérique. La notion de la réactivité. *S. M. H. P.*, 5 mai 1925.
- La pratique de la vaccination par l'anatoxine diphtérique. *S. M. H. P.*, 7 mai 1926.
- Vaccination contre la diphtérie, ses conditions biologiques. *Paris Méd.*, 26 mai 1926 ; *Presse Méd.*, 19 mai et 26 mai 1926.
- Les anatoxines, *Gaz. Hôp.*, n° 49-51, 1926.
- Les anatoxines, *S. M. H. P.*, 18 juillet 1924.
- Les anatoxines, *S. M. H. P.*, 7 mai 1926.
- Les anatoxines, *Paris Méd.*, 3 juillet 1929.
- Laryngite diphtérique de l'adulte. Les caprices de l'immunisation occulte. *S. M. H. P.*, mars 1928.
- La vaccination contre la diphtérie. Conférence de vulgarisation au Cercle Militaire de Paris, le 6 juin 1928.

ZÖLLER, LESBRE. — L'intradermo-réaction à la toxine diphtérique. *Soc. Biol.*, n° 27, 1926.

— Diphtérie, sérum et vaccin. *Journ. Méd. Fr.*, oct. 1926.

— La vaccination antidiphtérique. *Journ. Sc. Méd.*, Lille, août 1928.

ZÖLLER, RAMON. — La rhino-vaccination antitoxique et en particulier antidiphtérique. *Ac. Méd.*, 28 juin 1927.

— Les vaccinations par voie nasale. La rhino-vaccination antitoxique. *Pr. Méd.*, 27 août 1927.

ZÖLLER, VAILLANT. — *Ac. Méd.*, 2 déc. 1924 et 9 mars 1926 ; *S. M. H. P.*, 14 mai 1926 et *Pr. Méd.* 3 juillet 1929.

Pour compléments de Bibliographie, V. les travaux sus-indiqués de RAMON.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER. — Rappel des étapes succes- sives dans l'histoire, de la morbidité diphté- térique avant l'anatoxine	1
CHAPITRE II. — L'anatoxine (1923-1931)	7
CHAPITRE III. — Principes biologiques de l'immu- nisation ou le mécanisme de la vaccination anatoxinique	21
CHAPITRE IV. — Utilisation pratique de l'anatoxine	51
I) Les indications et la technique de la vaccina- tion peuvent être résumées par les questions que voici : qui, quand, comment vacciner ?	51
II) Essais de perfectionnements apportés à la méthode d'immunisation par l'anatoxine	67
III) Les variantes	73
IV) Les précautions nécessaires	77
V) Les incidents et les accidents	79
VI) Autres voies d'administration de l'anatoxine	100
VII) La pratique de la vaccination	104
CHAPITRE V. — Les résultats de la vaccination par l'anatoxine sous-cutanée	107
CHAPITRE VI. — L'essor actuel et le devenir de l'anatoxi-vaccination	153
CHAPITRE VII. — Conclusions	159
BIBLIOGRAPHIE	163



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

00 00 **IMPRIMEURS - ÉDITEURS** 00 00

00 **42, QUAI GAILLETON, 42** 00

00 00 00 00 **LYON** 00 00 00 00



